

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 693**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08736361 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2160380**

54 Título: **Derivados de ciano-guanidina como inhibidores de glutaminil ciclasa**

30 Prioridad:

18.04.2007 US 912528 P

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

09.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUCHHOLZ, MIRKO;
HEISER, ULRICH;
HOFFMANN, TORSTEN y
BÖHME, LIVIA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 474 693 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 ciano-guanidina como inhibidores de glutaminil ciclasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a derivados de cianoguanidina novedosos como inhibidores de glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5). QC cataliza la ciclación intramolecular de los residuos de glutamina del extremo N en ácido piroglutámico (5-oxo-prolilo, pGlu*) con liberación de amoniaco y la ciclación intramolecular de residuos de glutamato del extremo N en 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 en ácido piroglutámico (pGlu*) liberando amoniaco. Una QC se aisló por primera vez por Messer del 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 pituitaria de animal (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Para la QC de mamífero, la conversión de Gln en pGlu por QC podría mostrarse para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. y col. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Además, los experimentos de localización inicial de QC revelaron una co-localización con sus productos putativos de catálisis en pituitaria bovina, mejorando adicionalmente la función sugerida en la síntesis de hormona peptídica (Bockers, T. M. y col. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). A diferencia, la función fisiológica de la QC de planta es menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya* se sugirió una función en la defensa de la planta contra microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. y col., 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Las QC putativas de otras plantas se identificaron recientemente por comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. y col., 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Sin embargo, la función fisiológica de estas enzimas todavía es ambigua.

15 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 obedecía 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 QC de *C. papaya* y las de las QC altamente conservadas de mamíferos no reveló ninguna homología de secuencias (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que la QC de planta parece pertenecer a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. y col. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se encontró que la QC de mamífero tenía una homología de secuencias pronunciada con aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. y col. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), conduciendo a la conclusión de que las QC de plantas y animales tienen diferentes orígenes evolutivos.

25 Recientemente se mostró que QC humana recombinante, además de actividad de QC de extractos de cerebro, catalizan ambas el glutaminilo del extremo N, además de la ciclación de glutamato. Lo más llamativo es el hallazgo de que la conversión de Glu₁ catalizada por ciclasa se favorezca a pH aproximadamente de 6,0 mientras que la conversión de Gln₁ a derivados de pGlu se produzca con un óptimo de pH de aproximadamente 8,0. Como la formación de péptidos relacionados con pGlu-A β puede suprimirse por la inhibición de QC humana recombinante y actividad de QC de extractos de pituitaria de cerdo, la enzima QC es una diana en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

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

40 El documento EP 02 011 349.4 desvela polinucleótidos que codifican glutaminil ciclasa de insecto, además de polipéptidos así codificados y su uso en procedimientos de selección de agentes que reducen la actividad de glutaminil ciclasa. Tales agentes son útiles como pesticidas.

Definiciones

45 Los términos "k_i" o "K_i" y "K_D" son constantes de unión, que describen la unión de un inhibidor a y la posterior liberación de una enzima. Otra medida es el valor de "CI₅₀", que refleja la concentración de inhibidor, que a una concentración de sustrato dada produce el 50 % de actividad enzimática.

El término "inhibidor de DP IV" o "inhibidor de dipeptidil peptidasa IV" es generalmente conocido para un experto en la materia y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de DP IV o enzimas similares a DP IV.

50 La "actividad de DP IV" se define como la actividad catalítica de dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas similares a DP IV. Estas enzimas son post-prolina (a un menor grado post-alanina, post-serina o post-glicina) que escinden serina proteasas encontradas en diversos tejidos del cuerpo de un mamífero que incluyen riñón, hígado e intestino, en los que eliminan dipéptidos del extremo N de péptidos biológicamente activos con una alta especificidad cuando la prolina o alanina forman los residuos que son adyacentes al aminoácido del extremo N en su secuencia.

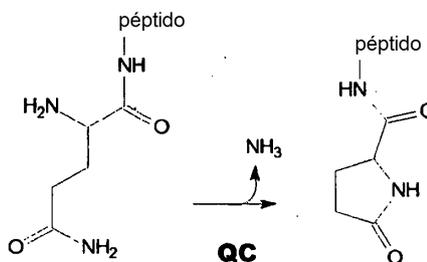
El término “inhibidor de PEP” o “inhibidor de prolil endopeptidasa” es generalmente conocido para un experto en la materia y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

“Actividad de PEP” se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar enlaces post-prolina en péptidos o proteínas en los que la prolina está en la posición de aminoácido 3 o mayor contada desde el extremo N de un sustrato de péptido o proteína.

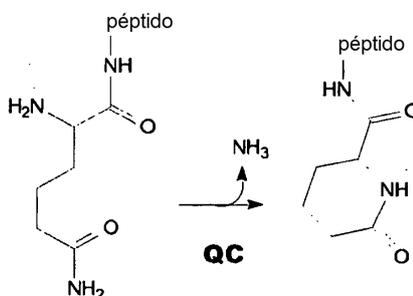
El término “QC” como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas similares a QC. QC y enzimas similares a QC tienen actividad enzimática idéntica o similar, adicionalmente definida como actividad de QC. A este respecto, enzimas similares a QC pueden diferenciarse fundamentalmente en su estructura molecular de QC. Ejemplos de enzimas similares a QC son las proteínas similares a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de ser humano (GenBank NM_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank M_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank B026254).

El término “actividad de QC” como se usa en el presente documento se define como ciclación intramolecular de residuos de glutamina del extremo N en ácido piroglutámico (pGlu*) o L-homoglutamina o L-β-homoglutamina del extremo N a un derivado de piro-homoglutamina cíclico bajo liberación de amoníaco. Por tanto, véanse los Esquemas 1 y 2.

Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC



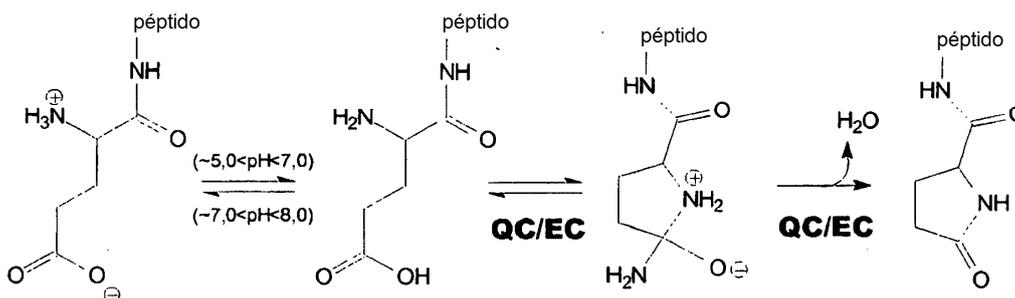
Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC



El término “EC” como se usa en el presente documento comprende la actividad de QC y enzimas similares a QC como glutamato ciclasa (EC), adicionalmente definida como actividad de EC.

El término “actividad de EC” como se usa en el presente documento se define como ciclación intramolecular de residuos de glutamato del extremo N en ácido piroglutámico (pGlu*) por QC. Por tanto, véase el Esquema 3.

Esquema 3: Ciclación del extremo N de glutamil péptidos sin carga por QC (EC)



El término “inhibidor de QC”, “inhibidor de glutaminil ciclasa” es generalmente conocido para un experto en la materia y significa inhibidores de enzima, que inhiben la actividad catalítica de glutaminil ciclasa (QC) o su actividad de glutamil ciclasa (EC).

Potencia de la inhibición de QC

- 5 En vista de la correlación con la inhibición de QC, en realizaciones preferidas, el procedimiento objeto y uso médico utilizan un agente con una CI_{50} para la inhibición de QC de 10 μM o menos, más preferentemente de 1 μM o menos, incluso más preferentemente de 0,1 μM o menos o 0,01 μM o menos, o lo más preferentemente 0,001 μM o menos. De hecho, se contemplan inhibidores con valores de K_i en el intervalo micromolar inferior, preferentemente el nanomolar e incluso más preferentemente el picomolar. Así, aunque los agentes activos se describen en el presente documento, por comodidad, como
- 10 “inhibidores de QC”, se entenderá que tal nomenclatura no pretende limitar el objeto de la invención a un mecanismo de acción particular.

Peso molecular de inhibidores de QC

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

El término “sujeto” como se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

- 20 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” engloba tanto uso humano como veterinario: Por ejemplo, el término “farmacéuticamente aceptable” engloba un compuesto veterinariamente aceptable o un compuesto aceptable en medicina humana y cuidado sanitario.

- 25 En toda la descripción y las reivindicaciones, el término “alquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo C_{1-12} , adecuadamente un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo, grupo alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. 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 expresión “alq” y “alc”, por ejemplo, en las expresiones
- 30 “alcoxi”, “haloalquilo” y “tioalquilo”, debe interpretarse según la definición de “alquilo”. Grupos alcoxi a modo de ejemplo 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). Grupos tioalquilo a modo de ejemplo incluyen metiltio-. Grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo, CF_3 .

- 35 La expresión “alquenilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquenilo C_{2-12} , adecuadamente un grupo alquenilo C_{2-6} , por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-4} , que contiene al menos un doble enlace en cualquier localización deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquenilo a modo de ejemplo que incluyen un doble enlace incluyen vinilo (es decir, etenilo), propenilo y butenilo. Grupos alquenilo a modo de ejemplo que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadienilo, por ejemplo, (1E,3E)-pentadienilo.

- 40 La expresión “alquinilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquinilo C_{2-12} , adecuadamente un grupo alquinilo C_{2-6} , por ejemplo, un grupo alquinilo C_{2-4} , que contiene al menos un triple enlace en cualquier localización deseada y puede o también puede no contener uno o más dobles enlaces. Los grupos alquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión “alquilenilo” indica una cadena de fórmula $-(CH_2)_n-$ en la que n es un número entero, por ejemplo, 2-5, a menos que se limite específicamente.

- 45 La expresión “cicloalquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquilo C_{3-10} (es decir, 3 a 10 átomos de carbono del anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} .

Grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un número muy adecuado de átomos de carbono del anillo es tres a seis.

- 50 La expresión “cicloalquenilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquenilo C_{5-10} (es decir, 5 a 10 átomos de carbono del anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquenilo C_{5-8} , por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C_{5-6} . Grupos cicloalquenilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Un número muy

adecuado de átomos de carbono del anillo es cinco a seis.

La expresión "carbociclilo", a menos que se limite específicamente, indica cualquier sistema de anillo en el que todos los átomos del anillo son carbono y que contiene entre tres y doce átomos de carbono del anillo, adecuadamente entre tres y diez átomos de carbono, y más adecuadamente entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbocíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Ejemplos de grupos carbocíclicos incluyen sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico, en particular sistemas de anillo monocíclico y bicíclico. Otros grupos carbocíclicos incluyen sistemas de anillo unidos por puentes (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptenilo). Un ejemplo específico de un grupo carbocíclico es un grupo cicloalquilo. Otro ejemplo de un grupo carbocíclico es un grupo cicloalqueno.

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 ó 3) átomos del anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo o más particularmente ciclohexilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos del anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S u O. Grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen morfolina y piperazina. Otro ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalqueno (por ejemplo, un grupo ciclohexenilo) en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) átomos de anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de un grupo tal es dihidropirano (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-pirano-2-il-).

La expresión "arilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo arilo C_{6-12} , adecuadamente un grupo arilo C_{6-10} , más adecuadamente 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.

La expresión "heteroarilo", a menos que se limite específicamente, indica un residuo de arilo, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, adecuadamente 1, 2 ó 3) átomos de anillo están sustituidos con heteroátomos seleccionados de N, S y O, o incluso un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, adecuadamente 1, 2 ó 3) átomos de anillo seleccionados de N, S y O. Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen un heteroátomo incluyen: anillos de 5 miembros (por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno); y anillos de seis miembros (por ejemplo, piridina, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo). Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen dos heteroátomos incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tal como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo); anillos de seis miembros (por ejemplo, piridazina, pirimidina, pirazina). Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen tres heteroátomos incluyen 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo que tienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazol. Grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen: indol (por ejemplo, 1H-indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina.

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

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

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

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

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

Estereoisómeros:

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

Si los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Si los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diaestereómeros. Debe entenderse que todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención.

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

Si los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o enantiómeros individuales pueden prepararse tanto por síntesis enantioespecífica

como por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes de enantiómeros por técnicas convencionales, tales como formación de pares diaestereoméricos por formación sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diaestereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, siempre que un compuesto se cite en este contexto, también está previsto una sal o solvato correspondiente, con tal que sea posible o apropiado bajo las circunstancias.

Sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) y 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. Sin embargo, sales y solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Sales adecuadas según la invención incluyen aquellas formadas con tanto ácidos como bases orgánicos o inorgánicos. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, que incluye ácido 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), isetiónico, ácido perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como aquellos de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como aquellos de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Todas las formas de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pretenden estar englobadas por el alcance de la presente invención.

Formas cristalinas polimorfas:

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar englobados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos, que incluyen sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Profármacos:

La presente invención incluye además dentro de su alcance 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 activo terapéuticamente deseado. Por tanto, en estos casos, los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término, "administrar" debe englobar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con las versiones de profármaco de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierte en el compuesto especificado anteriormente *in vivo* después de su administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Grupos protectores:

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, completamente incorporados en el presente documento por referencia. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los compuestos reivindicados en las cantidades terapéuticamente eficaces, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los compuestos reivindicados.

Vehículos y aditivos para formulaciones galénicas:

- 5 Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados pueden incluir ventajosamente 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, agentes disgregantes y similares.
- 10 Vehículos, que pueden añadirse a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromas, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, disgregantes, tintes y colorantes adecuados.

Polímeros solubles como vehículos de fármaco elegibles como diana pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, 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.

15

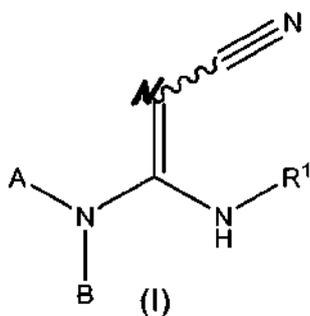
Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico,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

20

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

Resumen de la invención

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



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

30 R^1 representa alquilo; alqueno, en el que el doble enlace no es adyacente al nitrógeno; carbociclilo; alquil C_{1-6} -carbociclilo; heterociclilo; alquil C_{1-6} -heterociclilo; arilo; heteroarilo; alquil C_{1-6} alquilarilo; alquil C_{1-6} heteroarilo; fenil condensado con carbociclilo o fenil condensado con heterociclilo;

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

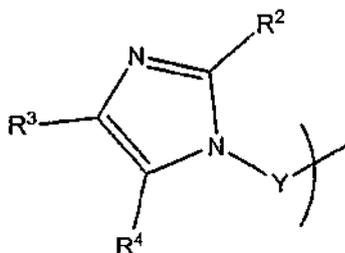
35 y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-4} ,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

40 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 mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y alcoxi C_{1-4} ;

o R¹ representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxi mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos en el anillo con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄;

y

5 A representa



en el que Y representa una cadena de alquileo C₂₋₅, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituido con dos sustituyentes alquileo en la misma posición en la que los dos sustituyentes alquileo están unidos entre sí para formar un grupo espiro C₃₋₅-cicloalquilo y

10 R², R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo C₁₋₂, siempre que R² y R³ y R⁴ no representen todos H;

y

B representa H o metilo.

Típicamente, R¹ representa alquilo; alquenilo, en el que el doble no es adyacente al nitrógeno; carbociclilo; -alquil C₁₋₆-carbociclilo; heterociclilo; -alquil C₁₋₆-heterociclilo; arilo; heteroarilo; -alquil C₁₋₆-arilo; -alquil C₁₋₆-heteroarilo; -fenilo condensado con carbociclilo o -fenilo condensado con heterociclilo;

15

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

y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, alquenoalquilo C₃₋₆, alquinoalquilo C₃₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄);

20

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 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄.

25

Los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como el isómero (*E*) o bien (*Z*) en el doble enlace sustituido con ciano o como una mezcla de los mismos. La cobertura del isómero (*E*) o (*Z*) o mezclas de los mismos se indica con \sim .

Descripción detallada de la invención

Cuando carbociclilo y heterociclilo están sustituidos, típicamente están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes (por ejemplo, 1 sustituyente). Típicamente, el sustituyente es metilo. Más típicamente, los grupos carbociclilo y heterociclilo están sustituidos.

30

Cuando arilo y heteroarilo están sustituidos, típicamente están sustituidos con 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes. Los sustituyentes para arilo y heteroarilo están seleccionados de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alqueno C₂₋₆ (por ejemplo, buten-3-ilo), alquino C₂₋₆ (por ejemplo, butin-3-ilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo fluorometilo, trifluorometilo), -tioalquilo C₁₋₆ (por ejemplo -S-metilo), -SO₂-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo -SO₂-metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi, etoxi), -O-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -O-ciclopentilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo), -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -SO₂-ciclohexilo), alquenoalquilo C₃₋₆ (por ejemplo -O-buten-2-ilo), alquinoalquilo C₃₋₆ (por ejemplo -O-buten-2-ilo), -C(O)-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo -C(O)etilo), -C(O)O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo -C(O)O-metilo), alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆ (por ejemplo metoxi-etil-), nitro, halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo), ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo -NH-metilo), -N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo -N(metilo)₂), -C(O)N(alquilo 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)NH-metilo). Otros ejemplos adecuados son -C(O)O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo C(O)OMe), -SO-alquilo

40

- 5 C₁₋₄ (por ejemplo, SOMe) y –SO-cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo –SO-ciclopropilo). Más típicamente, 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, hidroxilo y ciano. Lo más típicamente, 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 y hidroxilo.
- Cuando R¹ representa alquilo, los ejemplos incluyen propilo (por ejemplo n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, 3,3,-dimetilpropilo), hexilo, heptilo y octilo.
- Cuando R¹ representa alqueno, los ejemplos incluyen propen-2-ilo (es decir, –CH₂-CH=CH₂), buten-2-ilo, buten-3-ilo y penten-3-ilo.
- 10 Cuando R¹ representa carbociclilo (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen cicloalquilo y cicloalqueno. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen ciclohexenilo (por ejemplo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo). Los ejemplos de carbociclilo sustituido incluyen 2-metil-ciclohexil-, 3-metil-ciclohexil-, 4-metil-ciclohexil-, 2-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo.
- 15 Cuando R¹ representa –alquil C₁₋₆-carbociclilo (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen -metil-ciclopentilo, -metil-ciclohexilo, -etil-ciclohexilo, -propil-ciclohexilo, -metil-ciclohexenilo, -etil-ciclohexenilo, -metil(4-metilciclohexilo) y -propil(3-metilciclohexilo).
- Cuando R¹ representa heterociclilo (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolinilo, piperidinilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, pirrolidinilo, metiltetrahidrofuranil- (por ejemplo, 5-metiltetrahidrofuran-2-ilo).
- 20 Cuando R¹ representa –alquilo C₁₋₆-heterociclilo (que puede estar opcionalmente sustituido), los ejemplos incluyen -metil-tetrahidrofuranilo (por ejemplo -metil-tetrahidrofuran-2-ilo, -metil-tetrahidrofuran-3-ilo), -etil-tetrahidrofuranilo, -metil-piperidinilo.
- 25 Cuando R¹ representa arilo opcionalmente sustituido, típicamente arilo puede representar fenilo. Lo más típicamente, arilo puede representar fenilo sustituido. Los grupos fenilo sustituidos a modo de ejemplo incluyen 2,4-diclorofenil-, 2,4-difluorofenil-, 2,4-dimetoxifenil-, 2,4-dimetilfenil-, 2,4-bis(trifluorometil)fenil-, 2,4,6-trifluorofenil-, 2,4,6-trimetilfenil-, 2,6-diclorofenil-, 2,6-difluorofenil-, 2,6-dimetoxifenil-, 2-isopropil-6-metilfenil-, 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 3,4-diclorofenil-, 3,4-dimetilfenil-, 3,4,5-trifluorofenil-, 3,5-bis(trifluorometil)fenil-, 3,5-dimetoxifenil-, 3-metoxifenil-, 4-(trifluorometil)fenil-, 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil-, 4-bromofenil-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-clorofenil-, 4-cianofenil-, 4-etoxifenil-, 4-etilfenil-, 4-fluorofenil-, 4-isopropilfenil-, 4-metoxifenil-. De forma alternativa, R¹ puede representar fenil- no sustituido.
- 30 Cuando R¹ representa arilo opcionalmente sustituido y arilo representa naftilo, los ejemplos incluyen naftilo no sustituido (por ejemplo naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, naftalen-3-ilo) así como naftilo sustituido (por ejemplo 4-metil-naftalen-2-il-, 5-metil-naftalen-3-il-, 7-metil-naftalen-3-il- y 4-fluoro-naftalen-2-il-).
- 35 Cuando R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo, anillos de 5 o 6 miembros) y anillos bicíclicos (por ejemplo, anillos de 9 o 10 miembros) que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos de 5 miembros de ejemplo incluyen pirrolilo (por ejemplo, pirrol-2-ilo) e imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo o 1 H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1 H-pirazol-3-ilo), furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo), tiofenilo (por ejemplo tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo). Los anillos de 6 miembros de ejemplo incluyen piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo y piridin-4-ilo). Los sustituyentes específicos que se pueden mencionar son uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo metilo) y alcoxi- (por ejemplo metoxi-). Los anillos de 5 miembros sustituidos de ejemplo incluyen 4,5-dimetil-furan-2-il-, 5-hidroximetil-furan-2-il-, 5-metil-furan-2-il- y 6-metil-piridin-2-il-. Un anillo de 6 miembros sustituido de ejemplo es 1-oxi-piridin-4-ilo. Los anillos de 9 miembros de ejemplo 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). Los anillos de 10 miembros de ejemplo incluyen quinolinilo (por ejemplo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo). Los sustituyentes específicos que se pueden mencionar son uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, metilo) y alcoxi- (por ejemplo metoxi-). Los anillos de 9 miembros sustituidos de ejemplo incluyen 1-metil-1H-indol-3-ilo, 2-metil-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-ilo. Los anillos de 10 miembros sustituidos de ejemplo incluyen 2-cloro-quinolin-3-ilo, 8-hidroxi-quinolin-2-ilo, oxo-cromenilo (por ejemplo, 4-oxo-4H-cromen-3-ilo) y 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-ilo.

5 Cuando R¹ representa -alquilarilo en el que arilo está opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen -alquil C₁₋₄arilo. Otro grupo específico es -alquil(fenil sustituido), por ejemplo, en el que fenilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, fluoroalquilo, halógeno y alcoxi (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, terc-butilo, cloro, fluoro y metoxi) y, por ejemplo, alquilo es alquilo C₁₋₄. Otro grupo específico es -alquil(arilo bicíclico), por ejemplo, en el que arilo bicíclico es naftilo opcionalmente sustituido. Otro grupo específico es bencilo.

10 Cuando R¹ representa -alquilheteroarilo en el que heteroarilo está opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen -alquilheteroarilo C₁₋₄ por ejemplo -metilheteroarilo y -etilheteroarilo (por ejemplo, 1-heteroariletíl- y 2-heteroariletíl-), -propilheteroarilo y -butilheteroarilo en los que el heteroarilo está opcionalmente sustituido. Los ejemplos específicos de grupos -alquilheteroarilo incluyen piridinilmetil-, N-metil-pirrol-2-metil- N-metil-pirrol-2-etil-, N-metil-pirrol-3-metil-, N-metil-pirrol-3-etil-, 2-metil-pirrol-1-metil-, 2-metil-pirrol-1-etil-, 3-metil-pirrol-1-metil-, 3-metil-pirrol-1-etil-, 4-piridino-metil-, 4-piridino-etil-, 2-(tiazol-2-il)-etil-, 2-etil-indol-1-metil-, 2-etil-indol-1-etil-, 3-etil-indol-1-metil-, 3-etil-indol-1-etil-, 4-metil-piridin-2-metil-, 4-metil-piridin-2-il-etil-, 4-metil-piridin-3-metil-, 4-metil-piridin-3-etil-.

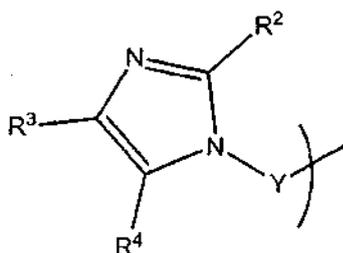
15 Cuando R¹ representa -fenilo opcionalmente sustituido condensado con carbociclilo opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen indanilo (por ejemplo indan-4-il-, 2-metil-indan-4-il-), indenilo y tetralinilo.

20 Cuando R¹ representa -fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo opcionalmente sustituido, los ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxo-4-il- y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-il-.

25 Cuando R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico, en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos, típicamente el anillo fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno está no sustituido y el anillo fenilo terminal o el anillo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo uno o dos, por ejemplo uno). Típicamente, el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal está no sustituido. Típicamente, el grupo fenilo o heteroarilo monocíclico terminal sustituye el otro grupo fenilo en la posición 4. Los ejemplos incluyen -bifenil-4-ilo y 4-(oxazol-5-il)fenil-.

30 Cuando R¹ representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxi mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄, los ejemplos incluyen 4-(benciloxi)fenil-. Otros ejemplos incluyen 4-((4-fluorobencil)oxi)fenil-, 4-((4-clorobencil)oxi)fenil- y 4-((4-metoxibencil)oxi)fenil-. Típicamente, el grupo benciloxi terminal sustituye el grupo fenilo en la posición 4. Típicamente, el anillo fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno está no sustituido.

35 Cuando A representa

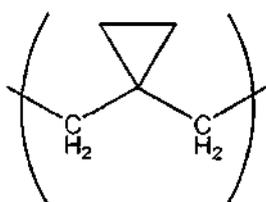


Los ejemplos de R² incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos de R³ incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos de R⁴ incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos de grupo Y incluyen -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂CH(Me)CH₂-, -CH₂CH(Me)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH(Me)CH₂- y



en el que el anillo imidazol está en el lado izquierdo.

De forma adecuada, R¹ representa alquilo, arilo; carbociclilo; heteroarilo; -fenilo condensado con carbociclilo; fenilo condensado con heterociclilo;

5 o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico; cualquiera de los grupos arilo, carbociclilo, heteroarilo, fenilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

10 Cuando R¹ representa arilo opcionalmente sustituido, de forma adecuada, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido, en especial fenilo sustituido. Los sustituyentes de ejemplo se seleccionan de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), -O-cicloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -O-ciclopentilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo) y halógeno (por ejemplo, cloro).

De forma más adecuada, R¹ representa arilo; heteroarilo; -fenilo condensado con carbociclilo; fenilo condensado con heterociclilo monocíclico;

15 o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico; en el que cualquiera de los grupos fenilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

20 En una realización, R¹ representa arilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una tercera realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con carbociclilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido sustituido con fenilo opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.

Cuando R¹ representa arilo opcionalmente sustituido, de forma adecuada, R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido, en especial fenilo sustituido.

25 Cuando R¹ representa fenilo sustituido, de forma adecuada, el fenilo tiene uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo, uno o dos sustituyentes, por ejemplo un sustituyente, por ejemplo un sustituyente). Cuando el fenilo tiene tres sustituyentes, los sustituyentes están, por ejemplo, en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo fenilo ring o de forma alternativa, en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo fenilo. Cuando el fenilo tiene dos sustituyentes, los sustituyentes están, por ejemplo, en las posiciones 3 y 4 del anillo fenilo o en las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo. Cuando el fenilo tiene un sustituyente, el sustituyente está en la posición 2, 3 o 4 del anillo fenilo, de la forma más adecuada, en la posición 4 del anillo fenilo. Los sustituyentes de ejemplo se seleccionan de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo) y halógeno (por ejemplo, cloro). Otro sustituyente de ejemplo es ciano. Otros sustituyentes de ejemplo se seleccionan de alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo), alcoxi C₁₋₃ (por ejemplo, metoxi), haloalquilo C₁₋₃ (por ejemplo, trifluorometilo), halógeno (por ejemplo, cloro) y ciano. Los ejemplos específicos incluyen 2,4,6-trimetilfenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 3,4-diclorofenil-, 3,4-dimetilfenil-, 3,5-dimetoxifenil-, 4-metoxifenil-, 4-cianofenil-, 4-etoxifenil-, 4-etilfenil-, 4-isopropilfenil- o 4-metoxifenil-.

Cuando R¹ representa arilo no sustituido, R¹ de forma adecuada representa fenilo, naftalen-1-ilo o naftalen-2-ilo.

Cuando R¹ representa heteroarilo opcionalmente sustituido, R¹ de forma adecuada representa benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-ilo.

40 Cuando R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo opcionalmente sustituido, R¹ de forma adecuada representa 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-ilo o benzo[d][1,3]dioxol-6-ilo.

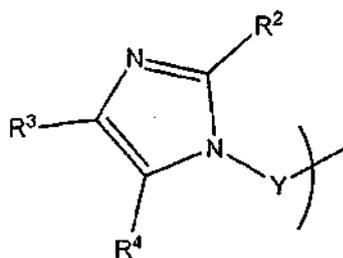
Cuando R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico en el que cualquiera de los grupos fenilo y/o heteroarilo monocíclico mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido. R¹ de forma adecuada representa bifenil-4-ilo.

45 De forma más adecuada, R¹ representa arilo; heteroarilo; fenilo condensado con heterociclilo; o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico, grupo en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido.

De la forma más adecuada, R¹ representa fenilo sustituido o R¹ representa fenilo condensado con heterociclilo.

De la forma más adecuada, R¹ representa fenilo sustituido. De forma alternativa, de la forma más adecuada, R¹ representa fenilo condensado con heterociclilo.

De forma adecuada, A representa



R² de forma adecuada representa H,

R³ de forma adecuada representa H o metilo.

5 R⁴ de forma adecuada representa H o metilo.

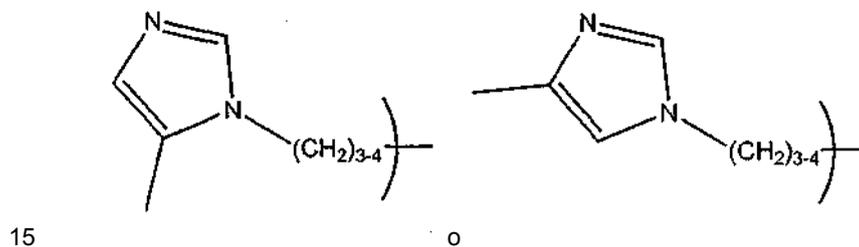
En una realización de la invención, R³ representa H y R⁴ representa metilo. En otra realización, R³ representa metilo y R⁴ representa H.

De la forma más adecuada, R² representa H, R³ representa H y R⁴ representa metilo.

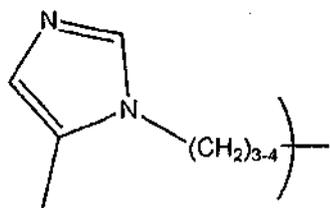
10 De forma adecuada, Y representa una cadena de alquileo C₂₋₅ no sustituido. De la forma más adecuada, Y representa -(CH₂)₃-o -(CH₂)₄-. En otra realización, Y representa -(CH₂)₃-. En otra realización, Y representa -(CH₂)₄-.

Cuando Y representa una cadena de alquileo C₂₋₅, que está sustituido con dos sustituyentes alquileo en la misma posición en la que los dos sustituyentes alquileo están unidos entre sí para formar un grupo espiro C₃₋₅-cicloalquilo, el grupo espiro-cicloalquilo es de forma adecuada espiro C₃₋₅-cicloalquilo.

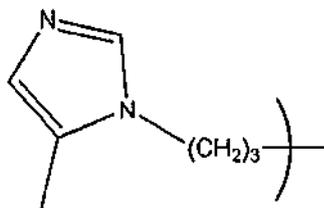
De forma más adecuada A representa



De la forma más adecuada A representa



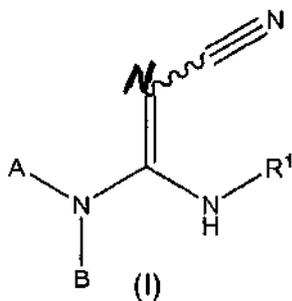
en particular



20 B de forma adecuada representa H.

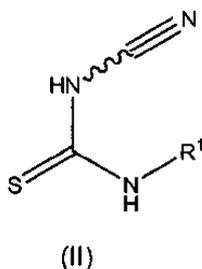
Procedimientos

Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

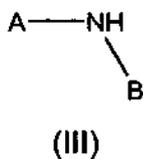


en la que R¹, A y B se definen como antes,

5 comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



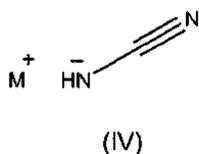
con un compuesto de fórmula (III).



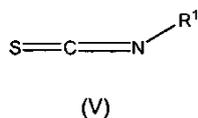
10 Típicamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo que retira el disulfuro de hidrógeno (por ejemplo, una carbodiimida tal como clorhidrato de N¹-((etilimino)metileno)-N³,N³-dimetilpropan-1,3-diamina).

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico polar o una mezcla del mismo (por ejemplo, una mezcla de etanol y dimetilformamida).

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV)



15 en la que M⁺ representa un ión metálico (por ejemplo, ión de sodio, Na⁺) con un compuesto de fórmula (V)

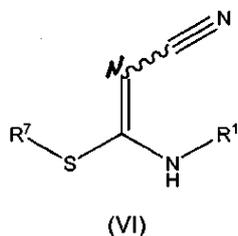


De forma adecuada, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo, un alcohol tal como etanol) a temperatura elevada.

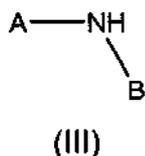
Los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) son conocidos o bien se pueden preparar por procedimientos

convencionales conocidos *per se*.

De forma alternativa, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VI)



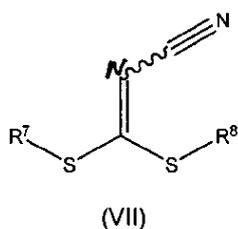
en la que R⁷ representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, con un compuesto de fórmula (III).



5

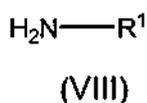
De forma adecuada, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo un alcohol tal como etanol) a temperatura elevada.

Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VII)



10

en la que R⁸ representa alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo, con un compuesto de fórmula (VIII)



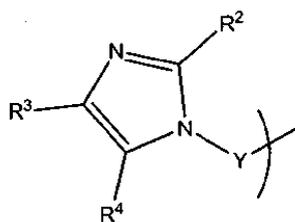
De forma adecuada, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico prótico polar (por ejemplo un alcohol tal como etanol) a temperatura elevada.

15

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden formar *in situ*, es decir, no es necesario que los compuestos de fórmula (VI) se aislen de la mezcla de reacción después de la reacción de los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) antes de que la reacción avance a los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (III), (VII) y (VIII) son conocidos o bien se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos *per se*. Véase, por ejemplo Buchholz et al, *J. Med. Chem.*, 2006, 49(2), p664-677.

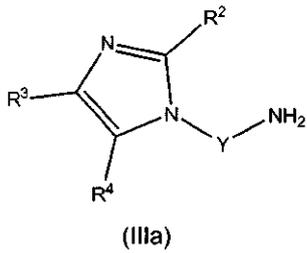
Por ejemplo, cuando A representa



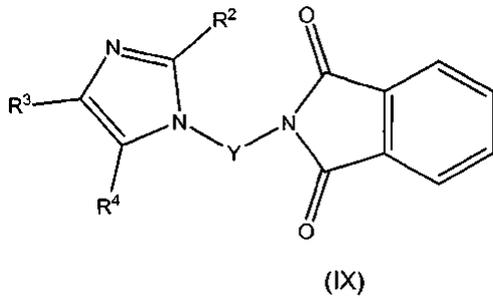
20

en el que R², R³, R⁴ e Y se definen como antes y B representa H,

un compuesto de fórmula (IIIa)

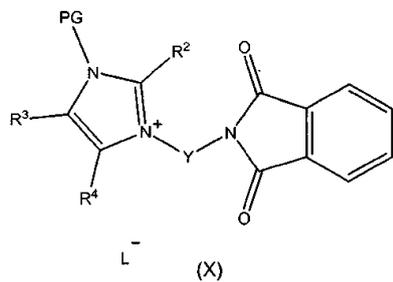


se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IX)



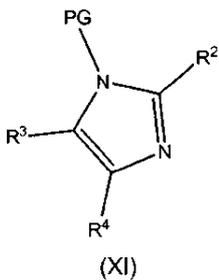
5 por escisión del grupo isoindolin-1,3-diona (por ejemplo, por uso de hidrazina).

Un compuesto de fórmula (IX) se puede preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (X)

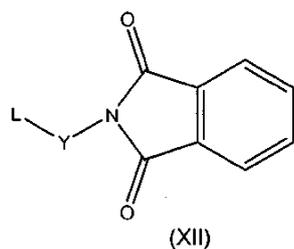


en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo tritilo) y L⁻ representa un contraión adecuado tal como Br⁻. (Las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el uso de ácido trifluoroacético cuando PG representa tritilo).

10 Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XI)



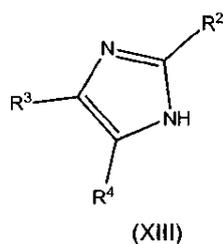
con un compuesto de fórmula (XII)



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

Típicamente, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo).

- 5 Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIII)



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

- 10 Los compuestos de fórmula (XII) y (XIII) son conocidos o bien se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos *per se*.

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 según 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.

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 SRTVKKNIIEN	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar británica
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamada desempeña una función en demencia familiar danesa

(continuación)

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
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 VNT PSTCCLK YYEKVLP RRL VVGYRKALNC HLP AII FVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLL PTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ	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 RKIQIRLES 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 (citocina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQLAS 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 en tanto respuestas humorales como de inmunidad mediada por células.
Fractalcina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCQG RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSVVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPK KMAGEMAEGE 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	QPVGINT STTCCYRFIN 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 043612	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.

Los péptidos β -amiloideos con un residuo de ácido piroglutámico en la posición 3, 11 y/o 22 se han descrito que son más citotóxicos e hidrófobos que los péptidos β -amiloide 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 gástrica (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 factores de crecimiento putativos; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación celular epitelial, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a enterocromafines que secretan histamina (ECL), y la expresión de genes asociados a la síntesis de histaminas y almacenamiento en células ECL, además de la secreción de ácido agudamente estimulante. La gastrina también estimula la
20 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).

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, en tanto 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. y 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 previamente demostrados que están 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 aquellos 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. Específicamente, 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. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 1-28).

CCL2 (MCP-1), 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, nefrosclerosis, remodelación ventricular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía después de trasplantes de órganos y fracaso de injertos de vena.

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

Los niveles de MCP-1 se incrementan en CSF de pacientes con EA y pacientes que muestran un deterioro cognitivo leve (MCI) (Galimberti, D., et al., (2006) *Arch. Neurol.* 63, 538-543). Además, MCP-1 muestra un nivel incrementado en suero de pacientes con MCI y EA temprana (Clerici, F., et al., (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 a vacuna para el melanoma interesante 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 tapado 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, la formación de PirELA debe evitarse (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 que no 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, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad ulcerosa, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis, reestenosis, 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 según la presente invención a un mamífero puede ser posible estimular la proliferación de células progenitoras mieloides.

Además, la administración de un inhibidor de QC según la presente invención puede 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

5 En una realización preferida, 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 anti-esclerosis múltiple.

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

Más específicamente, el otro agente anteriormente mencionado está seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos beta-amiloides, inhibidores de cisteína proteasa, inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de aminopeptidasas, preferentemente inhibidores de dipeptidil peptidasas, lo más preferentemente inhibidores de DP IV; inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas de receptores muscarínicos M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antagonistas de MCP-1 o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (fampridina-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.EM (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas 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, lofazepato, lorazepam, metaqualona, oxazepam, prazepam, tranxeno,

25 (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,

30 (g) Mirtazapina,

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

(i) Bupropiona,

(j) Nefazodona,

(k) Beta-bloqueantes,

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

En otra realización, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco anti-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),

40 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),

5 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,

i) péptidos, por ejemplo, AT-008, AnergiX.MS, inmunocina (alfa-inmunocina-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,

10 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,

15 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,

q) inhibidores de catepsina K,

20 r) análogos de la proteína transportadora de la membrana que elige neuronas como diana 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,

u) antagonistas de receptores de AMPA, por ejemplo, ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,

25 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 a células, por ejemplo, TBC-772,

y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,

30 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,

bb) agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),

35 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),

ff) interleucina-10, por ejemplo, ilodecacina (sin. de Tenovil, Sch-52000, CSIF),

40 gg) antagonistas de interleucina-12, por ejemplo, lisofilina (sin. de CT-1501R, LSF, lisofilina),

- hh) etanamina, 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),
- kk) TGF-beta, por ejemplo, GDF-1 (factor de crecimiento y diferenciación 1),
- 5 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-deazaguanina, peldesina (sin. de BCX-34, TO-200),
- 10 pp) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,
- qq) integrina alfa4 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,
- 15 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,
- 20 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 de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados.

25 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 co-administración de al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) como al menos uno de los otros agentes o la administración secuencial de los mismos.

30 La co-administración incluye administración de una formulación, que comprende al menos un inhibidor de QC de fórmula (I) y al menos uno de los otros agentes o la administración esencialmente simultánea de formulaciones separadas de cada agente.

Los anticuerpos beta-amiloides y las composiciones que contienen los mismos 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, WO2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 45 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.

Los anticuerpos beta-amiloides se pueden seleccionar 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. Los 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)); la terapéutica de nanocuerpos de Ablynx/Boehringer Ingelheim; anticuerpos monoclonales humanizados específicos de beta-amiloide de Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & 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. Especialmente preferidos son los anticuerpos, que reconocen el extremo N del péptido A3. Un anticuerpo adecuado, que reconoce el extremo N de Ap es, por ejemplo Acl-24 (AC Immune SA). Un anticuerpo monoclonal frente al péptido beta-amiloide se desvela en el documento WO 2007/068412. Los respectivos anticuerpos quiméricos y humanizados se divulgan en el documento WO 2008/011348. Un procedimiento para producir una composición de vacuna para tratar una enfermedad amiloide-asociada se desvela en el documento WO 2007/068411.

Los inhibidores de cisteína proteasas adecuados son inhibidores de catepsina B. Los inhibidores de catepsina B y las composiciones que contienen dichos inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

Ejemplos de potenciadores de PIMT adecuados son las 10-aminoalifatil-dibenz[b,f]oxepinas descritas en los documentos WO 98/15647 y WO 03/057204, respectivamente. Adicionalmente útiles según la presente invención son los moduladores de la actividad de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

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

Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasa con el fin 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 (Universidad de Kioto); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca / Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc.) y DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.).

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

Inhibidores de gamma secretasa adecuados con el fin 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 tales 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; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454,

5 WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276,
 WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846,
 WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148,
 WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297,
 5 WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348,
 WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382,
 WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089,
 WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292;
 WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248;
 10 WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

Inhibidores de DP IV adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, sitagliptina, des-fluoro-sitagliptina (Merck & Co. Inc.); vildagliptina, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); denagliptina, TA-6666 (GlaxoSmithKline plc.); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); talabostat (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 (Instituto Coreano de Investigación de Tecnología Química); P32/98 (Probiobdrug 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 preferidos son

- (i) compuestos similares a dipéptidos, desvelados en el documento WO 99/61431, por ejemplo, N-valilprolilo, O-benzoilhidroxilamina, alanilpirrolidina, isoleuciltiazolidina como L-alo-isoleucil-tiazolidina, L-treo-isoleucil-pirrolidina y sales de los mismos, especialmente las sales fumáricas, y L-alo-isoleucil-pirrolidina y sales de la misma;
- 25 (ii) estructuras de péptidos, desveladas en documento WO 03/002593, por ejemplo, tripéptidos;
- (iii) peptidilcetonas, desveladas en el documento WO 03/033524;
- (vi) aminocetonas sustituidas, desveladas en el documento WO 03/040174;
- (v) inhibidores de DP IV tópicamente activos, desvelados en el documento WO 01/14318;
- (vi) profármacos de inhibidores de DP IV, desvelados en los documentos WO 99/67278 y WO 99/67279; y
- 30 (v) inhibidores de DP IV basados en glutaminilo, desvelados en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

Inhibidores de la síntesis de beta-amiloide adecuados con el fin 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.).

35 Inhibidores del depósito de proteína amiloide adecuados con el fin 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 plc.); Tramiprosate (Neurochem); AdPEDI-(amiloide-beta1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Fundación Mayo); SP-08 (Universidad de Georgetown); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtirretina (Universidad del Estado de Nueva York); PTI-777, DP-74, DP 68, exebril (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.).

45 Inhibidores de PDE-4 adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); colirios idutilast, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline plc.); 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); 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-11082 (Ranbaxy

Laboratories Ltd.). Un inhibidor de PDE-4- preferido es rolipram.

Los inhibidores y composiciones de MAO que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/121, WO99/57120, WO99/57119, WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890 y WO92121333.

5 Inhibidores de MAO adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, linezolda (Farmacia 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 (Universidad hebrea de Jerusalén); safinamida (Pfizer) y NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA).

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

20 Inhibidores de PEP y composiciones que contienen tales 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.

30 Inhibidores de prolil endopeptidasa adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, Fmoc-Ala-Pirr-CN, Z-Phe-Pro-benzotiazol (Probiodrugs), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tabaco Inc.) y S-17092 (Servier).

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

35 Se prefieren según la presente invención 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-ilamina como se desvela en el documento WO 00/68197.

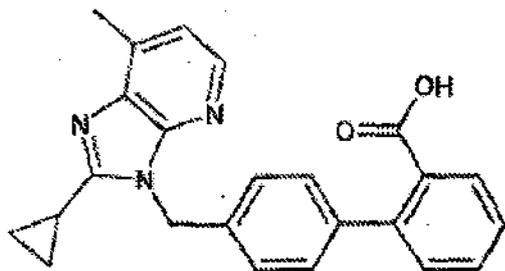
40 Los antagonistas de receptores de NPY que pueden mencionarse incluyen los desvelados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 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, patentes de EE.UU. nº 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, solicitud de patente japonesa JP 09157253; solicitudes de patente internacional WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 y WO 99/15498; patente de EE.UU. nº 5.328.899; solicitud de patente alemana DE 393 97 97; solicitudes de patente europea EP 355 794 y EP 355 793; y solicitudes de patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988.

45 Antagonistas de NPY preferidos incluyen aquellos compuestos que se desvelan específicamente en estos documentos de patente. Más compuestos preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no péptidos. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no péptidos que pueden mencionarse incluyen los desvelados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; 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, WO 98/07420 y WO 99/15498; patentes de EE.UU. nº 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y solicitud de patente japonesa JP 09157253. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no péptidos preferidos incluyen aquellos compuestos que se desvelan específicamente en estos documentos de patente.

- Compuestos particularmente preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. Compuestos basados en aminoácidos que pueden mencionarse incluyen los desvelados 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 basados en aminoácidos preferidos incluyen aquellos que se desvelan 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 solicitud de patente internacional WO 99/15498).
- Los agonistas de receptores de M1 y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2004/087158, WO91/10664.
- Antagonistas de receptores de M1 adecuados con el fin 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-101 / (PD-151832) (Pfizer Inc.).
- Inhibidores de la acetilcolinesterasa y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205, WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993, WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.
- Inhibidores de la acetilcolinesterasa adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, donepezilo (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigil (Universidad hebrea de Jerusalén); huperzina A (Fundación Mayo); galantamina (Johnson & Johnson); memoquina (Universidad de Bolonia); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debibpharm); tacrina (Wamer-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.) y INM-176 (WhanIn).
- Agonistas de receptores de NMDA y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/01015 WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922, WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044, WO98/10757, WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318, WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594, WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 y WO93/25534.
- Antagonistas de receptores de NMDA adecuados con el fin de la presente invención son, por ejemplo, memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Centro de Estudio Neurológico); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz y Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); dexanabinol (HU-211; Sinnabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (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); acamprosoato (Synchronuron LLC.); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-cinurenina (4-Cl-KYN)), ácido 7-cloro-cinurénico (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (clorhidrato N-2-(adamantil)-hexametilen-imina) (RAMS); lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 y Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG / Evotec).
- Además, la presente invención se refiere a terapias de combinación útiles para el tratamiento de aterosclerosis, reestenosis o artritis, la administración de un inhibidor de QC en combinación con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); bloqueantes del receptor de angiotensina II; diuréticos; bloqueantes de canales de calcio (CCB); beta-bloqueantes; inhibidores de agregación plaquetaria; moduladores de la absorción del colesterol; inhibidores de HMG-Co-A reductasa; compuestos incrementadores de lipoproteínas de alta densidad (HDL); inhibidores de renina; inhibidores de IL-6; corticosteroides antiinflamatorios; agentes antiproliferativos; dadores de óxido nítrico; inhibidores de la síntesis de la matriz extracelular; inhibidores del factor de crecimiento o de la transducción de señal de citocinas; antagonistas de MCP-1 e inhibidores de tirosina cinasas que proporcionan efectos terapéuticos beneficiosos o sinérgicos sobre cada componente de monoterapia solo.
- Se entiende que los bloqueantes del receptor de angiotensina II son los agentes activos que se unen al subtipo de receptores de angiotensina II receptor AT1 pero que no dan como resultado la activación del receptor. Como

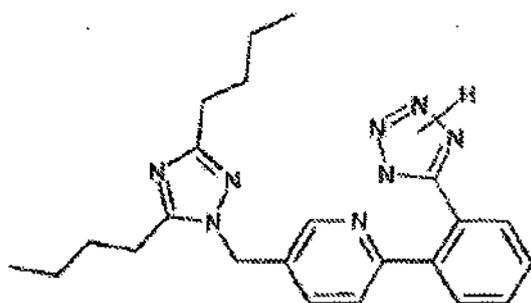
consecuencia del bloqueo del receptor AT₁, estos antagonistas se pueden emplear, por ejemplo, como agentes antihipertensores.

Los bloqueantes de receptores de angiotensina II adecuados que se pueden emplear en la combinación de la presente invención incluyen los antagonistas de receptores AT₁ que tienen características estructurales diferentes, son preferentes los que tienen estructuras no peptídicas. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartán (documento EP 443983), losartán (documento EP 253310), candesartán (documento EP 459136), eprosartán (documento EP 403159), irbesartán (documento EP 454511), olmesartán (documento EP 503785), tasosartán (documento EP 539086), telmisartán (documento EP 522314), el compuesto con la designación E-41 77 de la fórmula

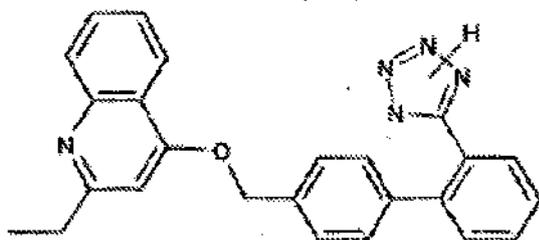


10

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



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



15 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los antagonistas de receptores AT₁ preferentes son los agentes que se han aprobado y que han llegado al mercado, el más preferente es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

25 Los inhibidores de ACE preferentes son los agentes que se han comercializado, los más preferentemente son

benazepril y enalapril.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidrocortiazida, metilclotiazida, y clortalidona. El diurético más preferente es hidrocortiazida. Un diurético comprende además un diurético moderador de potasio tal como amilorida o triameterina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La clase de BCC comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y no-DHP, tales como BCC de tipo diltiazem y de tipo verapamil.

Un BCC útil en dicha combinación es preferentemente un representante de DHP seleccionado del grupo que consiste en amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y nivaldipina, y es preferentemente un representante de no-DHP seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil y verapamil, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Todos estos BCC se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos antihipertensores, antianginosos o antiarrítmicos.

Los BCC preferentes comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamil o, por ejemplo, dependiente del BCC específico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es especialmente preferente como DHP amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente, el besilato. Un representante especialmente preferente de no-DHP es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato del mismo, del mismo.

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

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

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

Se entiende que los inhibidores de HMG-Co-A reductasa (también denominados inhibidores de beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa o estatinas) son los agentes activos que se pueden usar para disminuir los niveles de lípidos inferiores incluyendo colesterol en sangre.

La clase de inhibidores de HMG-Co-A reductasa comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, se puede hacer 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 del mismo.

Los inhibidores de HMG-Co-A reductasa preferentes son los agentes, que se han comercializado, lo más preferente es atorvastatina, pitavastatina o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos que incrementan HDL incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Los ejemplos de inhibidores de CETP incluyen JTT705 desvelado en el ejemplo 26 de la patente de los EE. UU. N.º 6.426.365 presentada el 30 de julio de 2002, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La inhibición de la inflamación mediada por interleucina 6 se puede lograr indirectamente a través de la regulación de la síntesis de colesterol endógeno y la reducción de isoprenoides o por inhibición directa de la ruta de la transducción de señales utilizando inhibidor/anticuerpo de interleucina-6, inhibidor/anticuerpo del receptor de interleucina-6 oligonucleótido antisentido de interleucina-6 (ASON), inhibidor/anticuerpo de proteína gp130, inhibidores/anticuerpos de tirosina cinasa, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina cinasa, inhibidores/anticuerpos de proteína cinasa activada por mitógenos (MAP), inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos de

factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de IκB cinasa (IKK), inhibidores/anticuerpos de proteína activadora 1 (AP-1), inhibidores/anticuerpos de factores de transcripción de STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o receptor de IL-6, o proteína de SOCS (supresores de señalización de citocinas), activadores/ligandos de PPAR gamma y/o PPAR beta/delta o un fragmento funcional de los mismos.

5 Un corticoesteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.

Los agentes antiproliferativos adecuados son cladribina, rapamicina, vincristina y taxol.

Un inhibidor adecuado de la síntesis de la matriz extracelular es halofuginona.

Un inhibidor del factor de crecimiento o de la transducción de señales de citocinas es, por ejemplo, el inhibidor ras R115777.

10 Un inhibidor de tirosina cinasa adecuado es tirfostina.

Los inhibidores de renina adecuados se describen, por ejemplo en el documento WO 2006/116435. Un inhibidor de renina preferente es aliskiren, preferentemente en forma de la sal de hemifumarato del mismo.

15 Los antagonistas de MCP-1 se pueden seleccionar, 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-1 y anticuerpos monoclonales anti-C5a.

20 Antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen tales inhibidores se describen, por ejemplo, en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

25 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); mIN-1202 (Millenium Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); anticuerpos monoclonales anti-C5a, por ejemplo, neutrazumab (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc.); 2-mercaptoimidazoles (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (GlaxoSmithKline); anticuerpos monoclonales anti-MCP-1 (Johnson & Johnson).

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

30 Se prefieren combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

Lo más preferentemente, el inhibidor de QC se combina con uno o más compuestos seleccionados del siguiente grupo:

35 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, tofimidilast, roflumilast, tetomidilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, linezolid, budipina, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigil, safinamida, ABT-239, ABT-834, GSK-189254A, ciproxifan, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pirr-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), donepezilo, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigil, galantamina, tacrina, metrifonato, memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartan,

40 benazeprilo, enalapril, hidroclorotiazida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo, amlodipina, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, PLAVIX® (bisulfato de clopidogrel), PLETAL® (cilostazol), aspirina, ZETIA® (ezetimiba) y KT6-971, estatinas, atorvastatina, pitavastatina o simvastatina; dexametasona, cladribina, rapamicina, vincristina, taxol, aliskireno, C-243, ABN-912, SSR-150106, mIN-1202 y betaferona.

45 En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o prevención de arterosclerosis,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC

seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con agentes inmunodepresores, preferentemente rapamicina para la prevención y/o tratamiento de reestenosis,

- 5 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con agentes inmunodepresores, preferentemente paclitaxel para la prevención y/o tratamiento de reestenosis,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con inhibidores de la AChE, preferentemente donepezilo, para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Alzheimer,
- 10 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con interferones, preferentemente Aronex, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con interferones, preferentemente betaferona, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple,
- 15 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con interferones, preferentemente Rebif, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con Copaxone, para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple.
- 20 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o tratamiento de reestenosis.
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplo 1-30, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o tratamiento de aterosclerosis.
- 25 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o tratamiento de artritis reumatoide,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o tratamiento de artritis reumatoide,
- 30 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o tratamiento de reestenosis, en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con Inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o tratamiento de aterosclerosis en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 35 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con Inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o tratamiento de artritis reumatoide en el que el inhibidor de HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con anticuerpos beta-amiloides para la prevención y/o tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el anticuerpo beta-amiloide es Acl-24,
- 40 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con anticuerpos beta-amiloides para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el anticuerpo beta-amiloide es Acl-24,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con anticuerpos beta-amiloides para la prevención y/o tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el anticuerpo beta-amiloide es Acl-
- 45 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con anticuerpos beta-amiloides para la prevención y/o tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el anticuerpo beta-amiloide es Acl-
- 50 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con anticuerpos beta-amiloides para la prevención y/o tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el anticuerpo beta-amiloide es Acl-

24,

- 5 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 10 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con inhibidores de beta-secretasa para la prevención y/o tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el inhibidor de beta-secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 15 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- 20 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- 25 - un inhibidor de QC, en particular un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferentemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-30, en combinación con inhibidores de gamma-secretasa para la prevención y/o tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, en el que el inhibidor de gamma-secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124.

Una terapia de combinación tal es en particular útil para el tratamiento de deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa y neurodegeneración en síndrome de Down, además de aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

30 Tales terapias de combinación podrían producir un mejor efecto terapéutico (menos formación de placas, menos proliferación, además de menos inflamación, un estímulo para la proliferación) que el que se produciría con cualquier agente solo.

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

Composiciones farmacéuticas

- 35 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados puede usarse como principio(s) activo(s). El/Los principio(s) activo(s) se mezcla(n) íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar 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
- 40 de las composiciones en forma de dosificación oral puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, 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
- 45 similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación 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 parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para preservación.
- 50 También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en el 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 en el 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. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones 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. Alternativamente, 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 de 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 refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se indica 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. Entonces, 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.

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 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 separarse 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 sea de liberación retrasada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Estas formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, 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 cacahuate, 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.

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 no se limitan 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 disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis 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 para la piel transdérmicos muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de sistema de administración transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación.

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

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 disoluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

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

10 Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse por 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 elegibles como diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, 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.

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

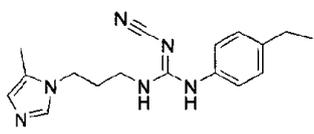
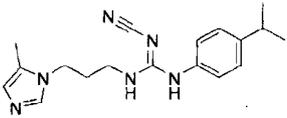
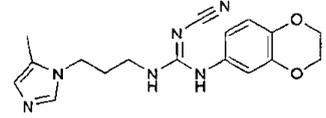
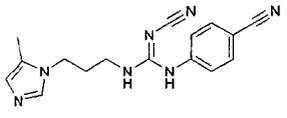
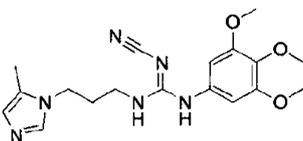
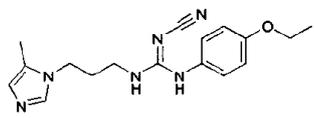
20 La dosificación diaria de los productos puede variar sobre un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por mamífero por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 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 va a tratarse. 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.

25 Dosificaciones óptimas que van a administrarse pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia, 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 está tratándose, que incluyen edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, producirá la necesidad de ajustar dosificaciones.

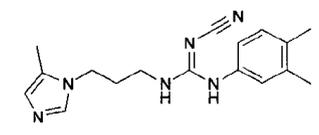
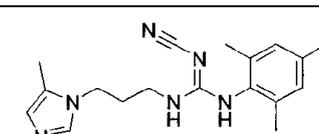
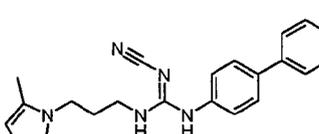
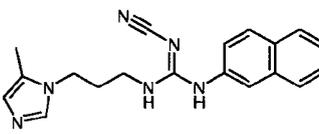
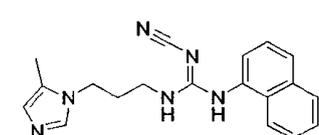
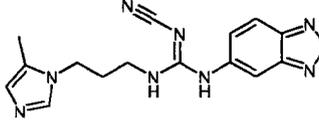
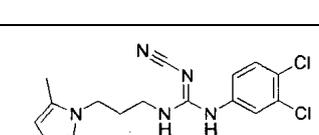
30 En otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

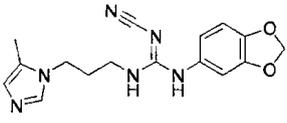
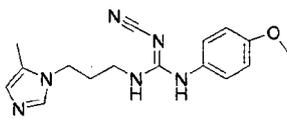
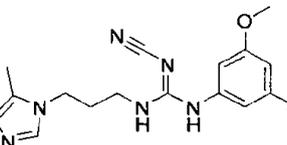
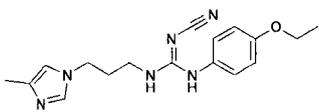
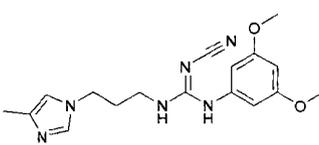
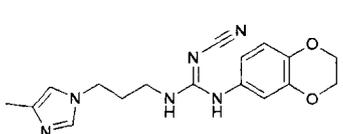
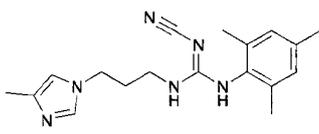
40 Dosificaciones adecuadas, que incluyen especialmente dosificaciones unitarias de los compuestos de la presente invención, incluyen las dosificaciones conocidas que incluyen dosis unitarias para estos compuestos como se describen o se citan en los textos de referencia tales como las Farmacopeas Británica 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.

Ej.	Nombre	Estructura	Peso	Det [M+H] ⁺	K _i [μM]	CI ₅₀ [μM]
1	2-ciano(4-etilfenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		310,40	311,2	0,170	0,62
2	(2-ciano(4-isopropilfenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		324,42	325,4	0,091	0,55
3	2-ciano(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-7-il)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		340,37	341,1	0,092	0,53
4	2-ciano(4-cianofenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		307,35	308,1	0,186	1,05
5	2-ciano(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		372,42	373,1	0,061	0,67
6	2-ciano(4-etoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		326,39	327,4	0,091	1,09

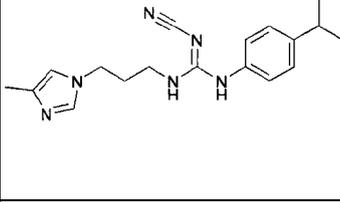
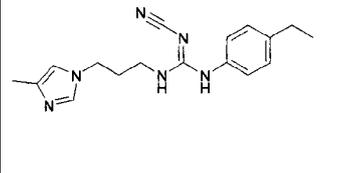
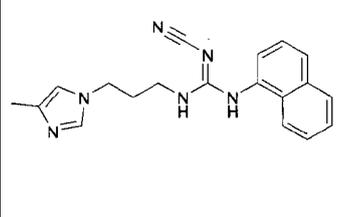
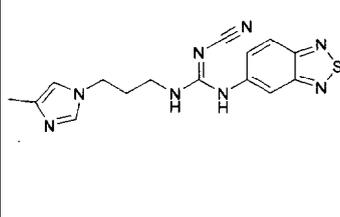
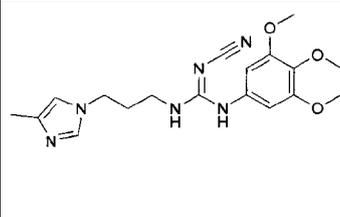
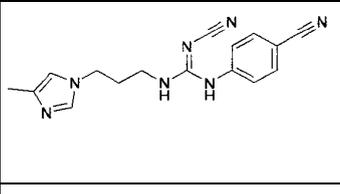
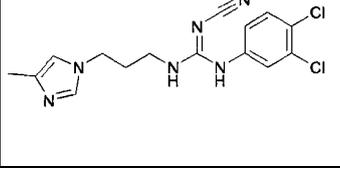
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Peso	Det [M+H] ⁺	K _i [μM]	Cl ₅₀ [μM]
7	2-ciano(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(3,4-dimetilfenil)guanidina		310,39	311,4	0,072	0,68
8	(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-ciano-3-mesitilguanidina		324,42	325,3	0,106	0,624
9	(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-ciano-3-(bifenil-4-il)guanidina		358,43	359,4	0,065	0,77
10	(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-ciano-3-(naftalen-2-il)guanidina		332,40	333,5	0,094	1,09
11	(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-ciano-3-(naftalen-1-il)guanidina		332,40	333,4	0,103	0,61
12	(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-2-cianoguanidina		340,41	341,1	0,132	1,34
13	(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(3,4-diclorofenil)-2-cianoguanidina		351,23	351,5	0,102	0,67

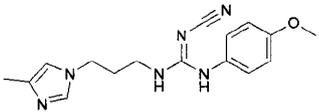
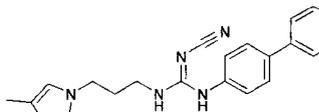
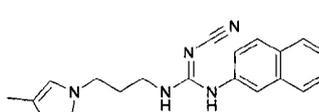
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Peso	Det [M+H] ⁺	K _i [μM]	Cl ₅₀ [μM]
14	(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-ciano-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		326,35	327,1	0,110	0,59
15	2-ciano(4-metoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		312,37	313,2	0,074	0,79
16	2-ciano(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		342,40	343,0	0,125	0,726
17	2-ciano(4-etoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		326,39	327,4	1,33	5,69
18	2-ciano(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		342,39	343,3		12,3
19	2-ciano(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		340,37	341,2	1,65	9,47
20	2-ciano(mesitol)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		324,42	325,3	1,28	8,5

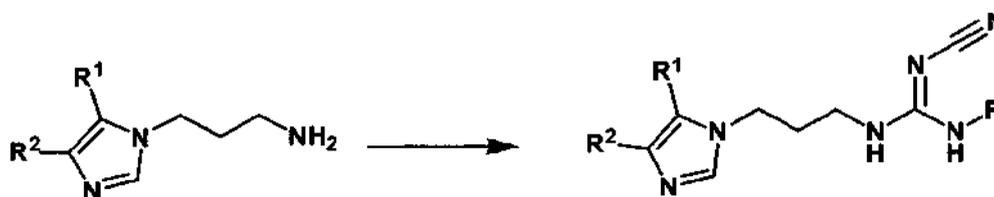
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Peso	Det [M+H] ⁺	K _i [μM]	Cl ₅₀ [μM]
21	2-ciano(4-isopropilfenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		324,42	325,3	2,31	14,9
22	2-ciano(4-etilfenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		310,39	311,2	2,37	13,9
23	2-ciano(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(naftalen-1-il)guanidina		332,40	333,4	1,69	13,8
24	(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-2-ciano-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		340,40	341,3	2,21	12,2
25	2-ciano(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		372,42	373,3	0,911	6,78
26	2-ciano(4-cianofenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		307,35	308,4		30,1
27	(3,4-diclorofenil)-2-ciano-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		351,23	353,2	2,6	17,1

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Peso	Det [M+H] ⁺	K _i [μM]	Cl ₅₀ [μM]
28	2-ciano(4-metoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina		312,36	313,3	2,03	14,4
29	2-ciano-1-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-4-fenilbenceno-1-guanidina		358,43	359,3	1,58	10,4
30	2-ciano(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(naftalen-2-il)guanidina		332,40	333,5	1,87	12,4

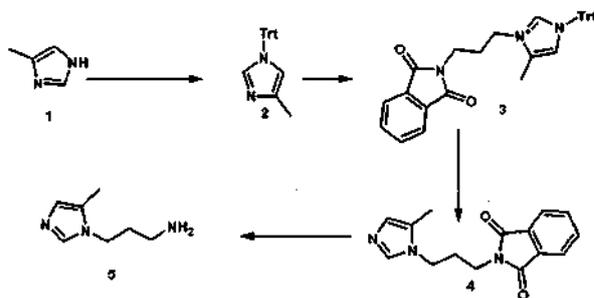
Descripción de síntesis general

5: R¹ = Me, R² = H9: R¹ = H, R² = MeEjemplo 1-16: R¹ = Me, R² = HEjemplo 17-30: R¹ = H, R² = Me

Se disolvieron cianamida de sodio (1,0 eq.) y el correspondiente isotiocianato (1,0 eq.) en 10 ml de etanol seco. Se agitó la mezcla a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron **5** o **9** (1,0 eq.), y clorhidrato de N¹-((etilimino)metileno)-N³,N³-dimetilpropan-1,3-diamina (1,2 eq.) y 5 ml de dimetilformamida y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se retiró el disolvente y se tomó el residuo restante en 30 ml de cloroformo. Se lavó la capa orgánica una vez por medio de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y a continuación se retiró el disolvente. La purificación de los productos se realizó por medio de cromatografía ultrarrápida utilizando óxido de aluminio básico y un gradiente que consistía en cloroformo y metanol o se purificó por medio de HPLC semi-preparativa.

Descripción de síntesis detallada

Síntesis de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**)



Esquema 1: Síntesis de las 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)alquil-1-aminas (5)

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

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

- 5 Se disolvió 4-metil-1 H-imidazol (1) (36,53 mmol, 1 eq) en 120 ml de dimetilformamida, y se añadieron trietilamina (73,06 mmol, 2 eq.) y clorotrifetilmetano (40,1 mmol, 1,1 eq). Se agitó la mezcla durante 3,5 h. Se separó por filtración del precipitado y se lavó por medio de dimetilformamida enfriada con hielo (2x50 ml) y agua (2x50 ml). Después de la retirada del disolvente, el producto restante se secó sobre P₄O₁₀.

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

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

Se suspendió 4-metil-1-tritil-1H-imidazol (es decir, 32,85 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (32,85 mmol, 1 eq.). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Se retiró el disolvente orgánico.

- 15 La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 10,65 g (63,44 %).

2-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (4)

- 20 Se disolvió bromuro de 1-tritil-3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-1,4-dimetil-1 H-imidazol-3-ip (es decir, 7,86 mmol) en una solución agitada que contenía metanol (20 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Después de eso, se retiró el disolvente por medio de presión reducida y se purificó el aceite restante por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 2,05 g (97,0 %).

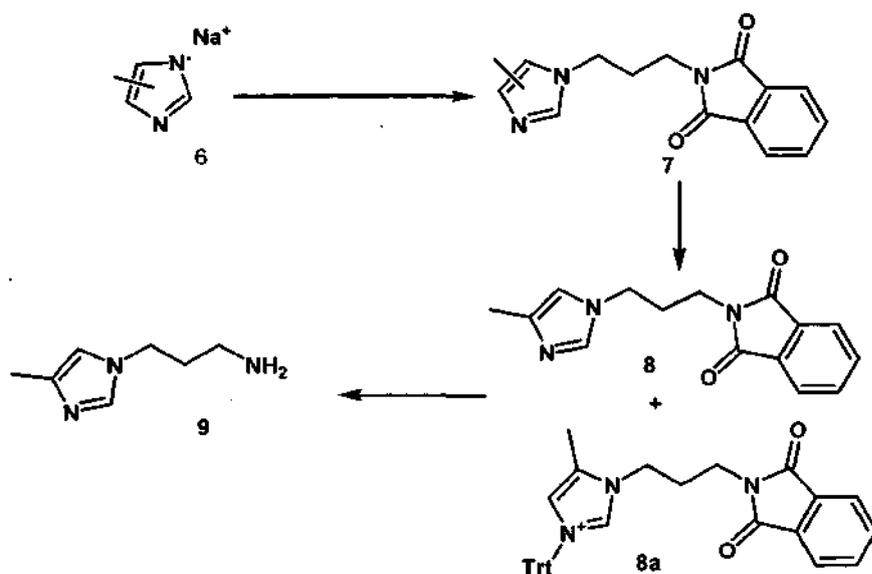
3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5)

- 25 Se disolvieron 2-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (es decir, 8,92 mmol, 1 eq.) y monohidrato de hidrazina (17,84 mmol, 2 eq.) en EtOH seco (50 ml). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche, a continuación, se concentró la mezcla hasta un volumen de 25 ml. Después de eso, se añadió ácido clorhídrico (conc., 55 ml) y se calentó la mezcla hasta 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. El precipitado formado se separó por filtración. Se enfrió el filtrado hasta 0 °C y se añadió NaOH sólido hasta que se alcanzó un valor final de pH de 10-12. Se extrajo la solución acuosa por medio de CHCl₃ (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se retiró el disolvente. Se purificó el producto por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl₃/MeOH. Rendimiento: 0,74 g (60 %), aceite viscoso.

Rendimiento sobre todas las etapas: 36,3 %

- 35 RMN de ¹H (CDCl₃, 499,78 MHz): δ 1,79-1,847 (m, 2H); 2,179 (s, 3H); 2,694-2,721 (m, 2H); 3,891-3,920 (m, 2H); 6,731 (s, H); 7,240 (s, solv.); 7,380 (s, H); ESI-EM m/z: 140,3 (M+H)⁺, 279,4 (2M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm) tr: tiempo muerto (100 %)

3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (9)



Esquema 2: Síntesis de 3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (9)

2-(3-(4/5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)isoindolin-1,3-diona (7)

Se disolvieron 4-metil-1 H-imidazol (6) (36,53 mmol, 1 eq.) e hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 36,53 mmol, 1,0 eq.) en 80 ml de dimetilformamida. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h hasta que cesó la formación de gas hidrógeno. Se añadió 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (34,70 mmol, 0,95 eq.) y se agitó la mezcla a 90 °C durante la noche. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo restante por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

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

2-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (8)

Se disolvió una mezcla que consistía en 2-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona y 2-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (7) (22,65 mmol, 1 eq.) y cloruro de tritilo (13,6 mmol, 0,6 eq.) en 40 ml de diclorometano y se mantuvo a una temperatura de 0 °C durante 10 min y 1,5 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente y se sometió a presión, el sólido restante se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

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

3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (9)

Se disolvieron 2-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (3,42 mmol, 1 eq.) y monohidrato de hidrazina (6,84 mmol, 2 eq.) en 20 ml de etanol y se agitó la mezcla durante 12 h a reflujo. Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche, a continuación, se concentró la mezcla hasta un volumen de 25 ml. Después de esto, se añadió ácido clorhídrico (conc., 55 ml) y se calentó la mezcla hasta 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. El precipitado formado se separó por filtración. Se enfrió el filtrado hasta 0 °C y se añadió NaOH sólido hasta que se alcanzó un valor final de pH de 10-12. Se extrajo la solución acuosa por medio de CHCl_3 (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se retiró el disolvente. Se purificó el producto por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ que contenía amoníaco acuoso (2 % v/v). Rendimiento: 0,31 g (65,1 %).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 499,78 MHz): δ 1,819-1,874 (m, 2H); 2,188 (s, 3H); 2,699-2,712 (m, 2H); 3,910-3,948 (m, 2H); 6,594 (s, H); 7,240 (s, solv.); 7,328 (s, H); ESI-EM m/z: 140,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 279,4 ($2\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC ($\lambda = 214$ nm) tr: tiempo muerto (100 %).

Procedimiento de HPLC semi-preparativa

El sistema consistió en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom) equipado con una columna semi-preparativa SP250/21 Luna® 100-7 C18 (Phenomenex, longitud: 250 mm, diámetro: 21 mm). Los compuestos se

purificaron usando un gradiente a un caudal de 6 ml/min; donde el eluyente (A) fue acetonitrilo, el eluyente (B) fue agua, conteniendo ambos ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) aplicando el siguiente gradiente: 0 min - 40 min. 40 - 95 % (A).

Síntesis de los ejemplos

5 **Ejemplo 1: 2-Ciano(4-etilfenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-etil-4-isotiocianatobenceno (0,24 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1 -amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,45 g (96,7 %). RMN de ¹H: (CDCl₃) δ 1,16-1,20 (m, 3H); 2,08-2,13 (m.a., 2H); 2,27 (s, 3H); 2,55-2,60 (m, 2H); 3,39-3,44 (m, 2H); 4,18-4,22 (m, 2H); 6,54-6,57 (m, H); 6,93 (s, H); 7,11-7,16 (m.a., 4H); 8,06 (s, H); 9,13 (s, H); EM m/z 311,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 9,07 min (99,6 %).

15 **Ejemplo 2: 2-Ciano(4-isopropilfenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isopropil-4-isotiocianatobenceno (0,27 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,44 g (90,0 %). RMN de ¹H: (CDCl₃) δ 1,18 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 2,11-2,13 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,81-2,88 (br m; H); 3,42-3,47 (m, 2H); 4,23-4,27 (m, 2H); 6,59-6,62 (m, H); 6,97 (s, 1H); 7,14-7,19 (m, 4H); 8,09 (s, H); 9,39 (s, H); EM m/z 325,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 10,31 min (99,9 %).

20 **Ejemplo 3: 2-Ciano(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 2,3-dihidro-6-isotiocianato-benzo[b][1,4]dioxina (0,29 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,50 g (99,0 %). RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ 1,80-1,87 (m.a., 2H); 2,13 (s, 3H); 3,11-3,15 (m, 2H); 3,82-3,86 (m, 2H); 4,22 (s, 4H); 6,59 (s, H); 6,65-6,66 (m, H); 6,67-6,68 (m, H); 6,72-6,73 (m, H); 6,81-6,83 (m, H); 8,30 (s, H); 8,79 (s, H); EM m/z 341,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,30 min (99,4 %).

25 **Ejemplo 4: 2-Ciano(4-cianofenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 4-isotiocianatobenzonitrilo (0,24 g, 1,5mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,29 g (63,0 %). RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ 1,87-1,94 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,21-3,25 (m, 2H); 3,88-3,91 (m, 2H); 6,60 (s, H); 7,38-7,40 (m, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,75-7,78 (m, 2H); 8,30 (s, H); 8,45 (s, H). EM m/z 308,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 7,75 min (99,15 %).

30 **Ejemplo 5: 2-Ciano(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 5-isotiocianato-1,2,3-trimetoxibenceno (0,099 g, 0,44 mmol) y 3-(5-Metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,13 g (80,0 %). RMN de ¹H: (CDCl₃) δ 2,15-2,19 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 3,44-3,48 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,82 (s, 6H); 4,26-4,30 (m, 2H); 6,53 (s, H); 7,01 (s, H); 7,08-7,13 (m, H); 7,97 (s, H); 9,54 (s, H); EM m/z 373,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 7,69 min (99,05 %).

35 **Ejemplo 6: 2-Ciano(4-etoxifenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianato-4-metoxibenceno (0,25 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,49 g (99,0 %). RMN de ¹H: (CDCl₃) δ 1,34-1,38 (m, 3H); 2,09-2,12 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 3,37-3,42 (m.a., 2H); 3,93-3,98 (m, 2H); 4,19-4,22 (m, 2H); 6,51-6,53 (m, H); 6,80-6,83 (m, 2H); 6,96 (s, H); 7,13-7,15 (m, 2H); 7,81 (s, H); 9,24 (s, H). EM m/z 327,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,15 min (100 %).

40 **Ejemplo 7: 2-Ciano(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-3-(3,4-dimetilfenil)-guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 4-isotiocianato-1,2-dimetilbenceno (0,36 g, 2,2 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,042 g (7,5 %); pf: 154,0-156,0 °C; RMN de ¹H: 5 (CD₃DO) δ 2,05-2,12 (m; 2H); 2,26 (s; 3H); 2,27 (s; 3H); 2,36-2,37 (m; 3H); 3,30-3,34 (m; 2H); 4,16-4,20 (m; 2H); 6,95-6,96 (m; H); 6,97 (s; H); 7,17-7,19 (m; H);

7,31 (s; H); 8,86 (s; H); EM m/z 311,4 (M+H)⁺; ESI-FTICR-EM: m/z 311,19760 ([M+H]⁺; calc. para C₁₇H₂₃N₆⁺ 311,19787); (λ = 214 nm, [A]): tr 22,93 min (99,3 %).

Ejemplo 8: (3-(5-Metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-mesitilguanidina

5 Se sintetizó el compuesto partiendo de 2-isotiocianato-1,3,5-trimetilbenceno (0,266 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,36 g (73,3 %); RMN de ¹H: 5 (CDCl₃) δ 1,86-1,93 (m; 2H); 2,12 (s; 3H); 2,18 (s, 6H); 2,28 (s; 3H); 3,19-3,24 (m; 2H); 3,78-3,82 (m; 2H); 4,43 (s.a., H); 6,67 (s; H); 6,74 (s; H); 6,95 (s, 2H); 7,26 (s; H); EM m/z 325,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 9,41 min (100 %)

Ejemplo 9: (3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-(bifenil-4-il)guanidina

10 Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianato-4-fenilbenceno (0,152 g, 0,72 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (0,10 g, 0,72 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,090 g (40,0 %); RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ 1,83-1,90 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,15-3,20 (m, 2H); 3,84-3,88 (m, 2H); 6,58 (s, H); 7,28-7,33 (m.a., 4H); 7,40-7,44 (m, 2H); 7,50 (s, H); 7,61-7,64 (m, 4H); 9,07 (s, H). EM m/z 359,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 14,19 min (99,3 %)

15 **Ejemplo 10: (3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-(naftalen-2-il)guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 2-isotiocianatonaftaleno (0,185 g, 1,0 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,139 g, 1,0 mmol) como se describe anteriormente.

20 Rendimiento: 0,17 g (41,0 %); RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ 1,84-1,91 (m.a., 2H); 2,12 (s, 3H); 3,13-3,21 (m, 2H); 3,85-3,89 (m, 2H); 6,60 (s, H); 7,29-7,30 (m, H); 7,35-7,38 (m, 2H); 7,41-7,49 (m.a., 2H); 7,54 (s, H); 7,68 (s, H); 7,81-7,87 (m.a., 3H); 9,20 (s, H). EM m/z 333,5 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 12,03 min (97,7 %)

Ejemplo 11: (3-(5-Metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-(naftalen-1 -il)guanidina

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianatonaftaleno (0,278 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente. Rendimiento: 0,33 g (66,7 %).

25 RMN de ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,81-1,83 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 3,13-3,14 (m, 2H); 3,78-3,81 (m, 2H); 6,59 (s, H); 6,86 (s.a., H); 7,38-7,40 (m, H); 7,47 (s, H); 7,51-7,60 (m.a., 3H); 7,84-7,86 (m, H); 7,90-7,91 (m, H); 7,97-7,99 (m, H); 9,23 (s, H). EM m/z 333,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 8,78 min (99,1 %)

Ejemplo 12: (3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-3-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-2-cianoguanidina

Se sintetizó el compuesto partiendo de 5-isotiocianatobenzo[c][1,2,5]tiadiazol (0,290 g, 1,5 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

30 Rendimiento: 0,27 g (52,9 %). RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ 1,86-1,93 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 3,20-3,24 (m, 2H); 3,86-3,90 (m, 2H); 6,58 (s, H); 7,50 (s, H); 7,61-7,63 (m, H); 7,65-7,67 (m, H); 7,79 (s, H); 7,99-8,01 (m, H); 9,47 (s.a., H). EM m/z 341,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,88 min (100 %)

Ejemplo 13: (3-(5-Metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-3-(3,4-diclorofenil)-2-cianoguanidina

35 Se sintetizó el compuesto partiendo de 1,2-dicloro-4-isotiocianatobenceno (0,16 g, 0,8 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (0,14 g, 1,0 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,22 g (78,5 %). RMN de ¹H: (DMSO-d₆) δ 1,83-1,87 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,14-3,18 (m, 2H); 3,83-3,87 (m, 2H); 6,58 (s, H); 7,20-7,23 (m, H); 7,46-7,49 (m, 3H); 7,54-7,56 (m, H); 9,17 (s, H). EM m/z 351,5 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 10,67 min (97,8 %)

Ejemplo 14: (Benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-ciano-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina

40 Se sintetizó el compuesto partiendo de 5-isotiocianatobenzo[d][1,3]dioxol (0,14 g, 0,80 mmol) y 3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,14 g, 1,0 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,21 g (81,2 %). RMN de ¹H: 5 (CDCl₃) δ 1,91-1,98 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,22-3,27 (m, 2H); 3,82-3,85 (m, 2H); 4,92 (s.a., H); 6,01 (s, 2H); 6,63-6,68 (m.a., 2H); 6,79-6,81 (m, H); 7,32 (s, H); 7,38 (s, H). EM m/z 327,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 7,42 min (98,5 %)

45 **Ejemplo 15: 2-Ciano(4-metoxifenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianato-4-metoxibenceno (0,17 g, 1,0 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,17 g, 1,2 mmol) como se describe anteriormente.

5 Rendimiento: 0,30 g (96,3 %). RMN de ^1H : (CDCl_3) δ 1,90-1,99 (m.a., 2H); 2,14 (s, 3H); 3,23-3,27 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,82-3,87 (m, 2H); 4,75 (s.a., H); 6,67 (s, H); 6,90-6,94 (m, 2H); 7,08-7,11 (m, 2H); 7,22-7,26 (m, H + Sol); 7,29 (s, H). EM m/z 313,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 7,58 min (99,0 %)

Ejemplo 16: 2-Ciano-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianato-3,5-dimetoxibenceno (0,293 g, 1,5mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,20 g, 1,5 mmol) como se describe anteriormente.

10 Rendimiento: 0,35 g (68,0 %); RMN de ^1H : (CDCl_3) δ 1,92-1,99 (m; 2H); 2,15 (s; 3H); 3,25-3,30 (m, 2H); 3,76 (s, 6H); 3,81-3,86 (m; 2H); 5,20 (s.a., H); 6,30 (s; 2H); 6,37 (s; H); 6,68 (s, H); 7,31 (s, H); 7,46 (s; H); EM m/z 343,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 9,87 min (99,0 %)

Ejemplo 17: 2-ciano(4-etoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-etoxi-4-isotiocianatobenceno (0,108 g, 0,60 mmol) y 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)propan-1 -amina (0,084 g, 0,60 mmol) como se describe anteriormente.

15 Rendimiento: 0,15 g (76,7 %). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,29-1,33 (m, 3H); 1,83-1,90 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 3,08-3,13 (m, 2H); 3,84-3,87 (m; 2H); 3,97-4,03 (m; 2H); 6,83 (s, H); 6,87-6,91 (m; 3H); 7,08-7,12 (m; 2H); 7,45 (s; H); 8,77 (s, H). EM m/z 327,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,44 min (96,9 %)

Ejemplo 18: 2-ciano(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina

20 Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianato-3,5-dimetoxibenceno (0,117 g, 0,60 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1 -amina (0,084 g, 0,60 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,18 g (87,6 %). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,96-2,02 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,22-3,29 (m, 2H); 3,77 (s, 6H); 3,83-3,90 (m, 2H); 5,16 (s.a., H); 6,30-6,31 (m, 2H); 6,37-6,38 (m, H); 6,57 (s, H); 7,30 (s, H); 7,41 (s, H). EM m/z 343,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [C]): rt8,22 min (99,3 %)

Ejemplo 19: 2-ciano(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-7-il)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina

25 Se sintetizó el compuesto partiendo de 2,3-dihidro-6-isotiocianato-benzo[b][1,4]dioxina (0,116 g, 0,60 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1 -amina (0,084 g, 0,60 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,14 g (72,8 %). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,82-1,89 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 3,07-3,12 (m, 2H); 3,84-3,87 (m, 2H); 4,22 (s, 4H); 6,64-6,66 (m, H); 6,67 (s, H); 6,72-6,73 (m, 2H); 6,81-6,83 (m, H); 7,45 (s, H); 8,77 (s, H). EM m/z 341,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,64 min (100 %)

30 **Ejemplo 20: 2-ciano(mesitil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 2-isotiocianato-1,3,5-trimetilbenceno (0,106 g, 0,60 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (0,084 g, 0,60 mmol) como se describe anteriormente.

35 Rendimiento: 0,088 g (45,2 %). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,80-1,84 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 2,09 (s, 6H); 2,23 (s, 3H); 3,04-3,06 (m, 2H); 3,80-3,84 (m, 2H); 6,59 (s.a., H); 6,80 (s, H); 6,91 (s, 2H); 7,42 (s, H); 8,42 (s, H). EM m/z 325,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 10,05 min (98,6 %)

Ejemplo 21: 2-ciano(4-isopropilfenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isopropil-4-isotiocianatobenceno (0,106 g, 0,60 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,084 g, 0,60 mmol) como se describe anteriormente.

40 Rendimiento: 0,17 g (87,3 %). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,23 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,95-2,00 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,88-2,95 (m, H); 3,21-3,26 (m, 2H); 3,86-3,89 (m, 2H); 4,89 (s.a., H); 6,57 (s, H); 7,07-7,09 (m, 2H); 7,26-7,32 (m.a., 3H). EM m/z 325,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 12,75 min (100 %)

Ejemplo 22: 2-ciano(4-etilfenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-etil-4-isotiocianatobenceno (0,100 g, 0,60 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,084 g, 0,60 mmol) como se describe anteriormente.

45 Rendimiento: 0,17 g (91,2 %). RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,21-1,25 (m, 3H); 1,94-2,01 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,62-2,68

(m, 2H); 3,21-3,26 (m, 2H); 3,85-3,89 (m, 2H); 4,91 (s.a., H); 6,56 (s, H); 7,06-7,09 (m, 2H); 7,23 (s, H); 7,25 (s, H); 7,31 (s, H); 7,39 (s, H). EM m/z 311,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 11,23 min (100 %)

Ejemplo 23: 2-ciano(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-3-(naftalen-1 -il)-guanidina

5 Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianatonaftaleno (0,111 g, 0,60 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (0,084 g, 0,60 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,15 g (75,2 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,82-1,86 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 3,09-3,11 (m, 2H); 3,79-3,83 (m, 2H); 6,79 (s, H); 6,86 (s.a., H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,51-7,60 (m.a., 3H); 7,83-7,85 (m, 2H); 7,89-7,99 (m, H); 9,20 (s, H). EM m/z 333,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 10,72 min (100 %)

Ejemplo 24: (benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-2-ciano-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)-propil)-guanidina

10 Se sintetizó el compuesto partiendo de 5-isotiocianatobenzo[c][1,2,5]tiadiazol (0,139 g, 0,72 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,10 g, 0,72 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,060 g (24,5 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 1,93-1,95 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 3,19-3,23 (m, 2H); 3,91-3,94 (m, 2H); 6,86 (s, H); 7,49 (s, H); 7,63-7,66 (m, H); 7,67-7,69 (m, H); 7,81 (s, H); 8,03-8,05 (m, H); 9,48 (s, H). EM m/z 341,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,77 min (97,7 %)

15 **Ejemplo 25: 2-ciano(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 5-isotiocianato-1,2,3-trimetoxibenceno (0,162 g, 0,72 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,10 g, 0,72 mmol) como se describe anteriormente. Rendimiento: 0,110 g (41,0 %).

20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,95-2,01 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,22-3,27 (m, 2H); 3,82 (s, 9 H); 3,86-3,88 (m, 2H); 5,03 (s.a., H); 6,41 (s, 2H); 6,56 (s, H); 7,28 (s, H); 7,46 (s, H). EM m/z 373,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,64 min (100 %)

Ejemplo 26: 2-ciano(4-cianofenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina

25 Se sintetizó el compuesto partiendo de 4-isotiocianatobenzonitrilo (0,115 g, 0,72 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,10 g, 0,72 mmol) como se describe anteriormente. Rendimiento: 0,045 g (20,3 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,86-1,93 (m, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,14-3,19 (m, 2H); 3,86-3,90 (m, 2H); 6,82 (s, H); 7,34-7,36 (m, 2H); 7,44 (s, H); 7,73-7,76 (m, 3H); 9,41 (s, H). EM m/z 308,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,13 min (100 %)

Ejemplo 27: (3,4-diclorofenil)-2-ciano-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina

Se sintetizó el compuesto partiendo de 1,2-dicloro-4-isotiocianatobenceno (0,147 g, 0,72 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (0,10 g, 0,72 mmol) como se describe anteriormente.

30 Rendimiento: 0,070 g (27,6 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,84-1,91 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 3,10-3,15 (m, 2H); 3,84-3,88 (m, 2H); 6,81 (s, H); 7,19-7,22 (m, H); 7,43-7,50 (m.a., 3H); 7,54-7,56 (m, H); 9,14 (s, H). EM m/z 351,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 12,85 min (100 %)

Ejemplo 28: 2-ciano(4-metoxifenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-guanidina

35 Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianato-4-metoxibenceno (0,119 g, 0,72 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propan-1 -amina (0,10 g, 0,72 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,090 g (40,0 %). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,92-1,98 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,19-3,24 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,83-3,87 (m, 2H); 4,73 (s.a., H); 6,54 (s, H); 6,91-6,94 (m, 2H); 7,07-7,11 (m, 2H); 7,23-7,29 (m, 2H). EM m/z 313,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,35 min (100 %)

Ejemplo 29: 2-ciano-1 -[3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil]-4-fenilbenceno-1 -guanidina

40 Se sintetizó el compuesto partiendo de 1-isotiocianato-4-fenilbenceno (0,380 g, 1,18 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,164 g, 1,18 mmol) como se describe anteriormente.

Rendimiento: 0,25 g (59,1 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 1,89-1,95 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 3,16-3,19 (m, 2H); 3,89-3,92 (m, 2H); 6,85 (s, H); 7,31-7,36 (m.a., 4H); 7,43-7,48 (m.a., 3H); 7,64-7,66 (m, 4H); 9,08 (s.a., H). EM m/z 359,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 14,19 min (99,3 %)

45 **Ejemplo 30: 2-ciano(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-3-(naftalen-2-il)-guanidina**

Se sintetizó el compuesto partiendo de 2-isotiocianatonaftaleno (0,167 g, 0,90 mmol) y 3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,125 g, 0,90 mmol) como se describe anteriormente. Rendimiento: 0,093 g (31,1 %).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): 6 1,89-1,95 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 3,16-3,20 (m, 2H); 3,90-3,93 (m, 2H); 6,87 (s, H); 7,31-7,33 (m, H); 7,38-7,40 (m, H); 7,44-7,57 (m.a., 3H); 7,70 (s, H); 7,84-7,90 (m.a., 3H); 9,21 (s.a., H). EM m/z 333,5 (M+H) $^+$; HPLC (λ = 214 nm, [C]):rt11,73 min (97,14 %)

Detección de actividad

Ensayos fluorométricos

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- β NA. 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 μ l. Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron 320/410 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 β -naftilamina bajo condiciones de ensayo. Una unidad se define como la cantidad de QC que cataliza la formación de 1 μ mol de pGlu- β NA a partir de H-Gln- β NA 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 μ l. 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.

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 tanto el lector SPECTRAFluor Plus como Sunrise (ambos de TECAN) para microplacas. Los datos cinéticos se evaluaron usando el software GraFit.

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 putativo. Para una prueba rápida de inhibición de QC, las muestras contuvieron 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 analítica consistió en un dispositivo Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que utiliza una columna analítica Li-Chrospher® 100 RP 18 (5 μ m), (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm), y un detector de matriz de diodos (DAD) con λ = 214 nm como longitud de onda informativa. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a un caudal de 1 ml/min; donde el eluyente (A) fue acetonitrilo, el eluyente (B) fue agua, conteniendo ambos ácido trifluoroacético al 0,1 % (v/v) aplicando el siguiente gradiente: Procedimiento [A]: 0 min - 5 min \rightarrow 5 % (A), 5 min -17 min \rightarrow 5 -15 % (A), 15 min - 27 min \rightarrow 15 - 95 % (A) 27 min - 30 min \rightarrow 95 % (A). Procedimiento [B]: 0 min -15 min \rightarrow 5 - 50 % (A), 15 min - 20 min \rightarrow 50 - 95 % (A), 20 min - 23 min \rightarrow 95 % (A). Procedimiento [C]: 0 min - 20 min \rightarrow 5 - 60 % (A), 20 min -25 min \rightarrow 60 - 95 % (A), 25 min - 30 min \rightarrow 95 % (A). Las purezas de todos los compuestos informados se determinaron por el porcentaje de área de pico a 214 nm.

Se obtuvieron espectros de masas ESI con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando el modo de

ionización positivo.

Se obtuvieron los espectros de masas ESI de ión positivo de alta resolución a partir de un espectrómetro de masas de resonancia de ciclotrón de iones por transformada de Fourier Bruker Apex III 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EE. UU.) equipado con una celda Infinity™, un imán superconductor de 7,0 Tesla (Bruker, Karlsruhe, Alemania), una guía de iones sólo hexapolo RF y una fuente de iones de electropulverización externa (API Apollo, voltajes: placa final, -3,700 V; capilaridad, -4,400 V; salida de capilaridad, 100V; recolector 1,15 V; recolector 2,6 V). Se usó nitrógeno como gas secante a 150 °C. Las soluciones de muestra se introdujeron de forma continua por medio de una bomba de jeringa con un caudal de 120 $\mu\text{l h}^{-1}$. Todos los datos se adquirieron con puntos de datos a 256 k y completado con cero hasta 1024 k por un promedio de 32 detecciones.

Los puntos de fusión se detectaron utilizando un dispositivo de punto de fusión Kofler. No se corrigieron, Los espectros de RMN de ^1H (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El disolvente fue DMSO- D_6 , a menos que se especifique de otro modo. Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón (ppm) campo debajo de tetrametilsilano. Los patrones de desdoblamiento se han designado como sigue: s (singlete), d (doblete), dd (doble doblate), t (triplete), m (multiplete) y a (señal amplia).

15 **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 se equipó 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 μl) con volúmenes iguales de la disolución de matriz. Para la disolución 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/0,1 % de TFA en agua (1/1, v/v). Un pequeño volumen ($\approx 1 \mu\text{l}$) de la mezcla de matriz-analito se transfirió a una punta de la sonda y se evaporó inmediatamente en una cámara de vacío (accesorio prep de muestras Hewlett-Packard G2024A) para garantizar la rápida y homogénea cristalización de muestras.

Para la prueba a largo plazo de ciclación de Glu¹, péptidos derivados de A β se incubaron en 100 μl de tampón acetato sódico 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 (3-11)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 contuvieron 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 disolución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registran los espectros de masas. Los controles negativos tanto no contienen QC como 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)).

Los primeros inhibidores de QC se desvelaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. No hay otros potentes inhibidores de QC conocidos en la técnica. Lo mismo es cierto 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, están más biodisponibles, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera de otro modo, la palabra 'comprenden', y variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implica la inclusión de un número entero establecido, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

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> Inhibidores novedosos de glutaminil ciclasa
- <130> PBD 00053/WO
- 5 <150> 60/912,528
- <151> 2007-04-18
- <160> 20
- <170> PatentIn versión 3.1
- <210> 1
- 10 <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
- 15 <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
- 20 <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

5 <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

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

15 <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

20 <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

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

10 <400> 7

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

<210> 8

<211> 97

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

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

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

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

Gln

<210> 9

<211> 76

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

ES 2 474 693 T3

<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

5 <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

10 <213> Homo sapiens

ES 2 474 693 T3

<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

5 <213> Homo sapiens

<400> 12

Gln His His Gly Val Thr Lys Cys Asn Ile Thr Cys Ser Lys Met Thr
 1 5 10 15
 Ser Lys Ile Pro Val Ala Leu Leu Ile His Tyr Gln Gln Asn Gln Ala
 20 25 30
 Ser Cys Gly Lys Arg Ala Ile Ile Leu Glu Thr Arg Gln His Arg Leu
 35 40 45
 Phe Cys Ala Asp Pro Lys Glu Gln Trp Val Lys Asp Ala Met Gln His
 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 2 474 693 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

5 <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

10 <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

5 <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

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 16

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

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

15

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido sintético

<400> 17

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

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

<210> 18

<211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

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
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <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

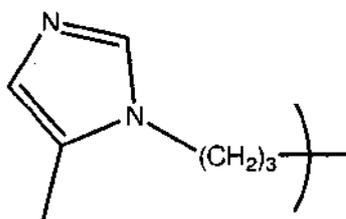
15 <210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 20

Gln Tyr Asn Ala Asp
 1 5

25

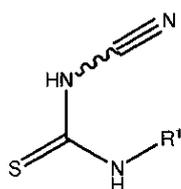
B representa H o metilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa alquilo C₂₋₁₂; alqueniilo C₁₋₁₂, en el que el doble enlace no es adyacente al nitrógeno; carbociclilo C₃₋₁₂; -alquil C₁₋₆-carbociclico C₃₋₁₂; heterociclilo C₃₋₁₂; -alquil C₁₋₆-heterociclilo-C₃₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; heteroarilo C₅₋₁₂; -alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂; -alquil C₁₋₆-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 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de metilo y oxo;
- y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₅₋₁₂ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, -SO₂-alquiloC₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, alqueniilo C₃₋₆, alquiniilo C₃₋₆, -C(O)-alquiloC₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄);
- 10 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 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxi C₁₋₄;
- 15 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa arilo C₆₋₁₂; heteroarilo C₅₋₁₂; -fenilo condensado con carbociclilo C₃₋₁₂; fenilo condensado con heterociclilo C₃₋₁₂;
- 20 o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico; en el que cualquiera de los grupos arilo C₆₋₁₂, fenilo, heteroarilo C₅₋₁₂, carbociclilo C₃₋₁₂ y heterociclilo C₃₋₁₂ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido.
5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ es fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno y ciano.
- 25 6. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ representa arilo C₆₋₁₂ no sustituido seleccionado de fenilo, naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo.
7. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido condensado con heterociclilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido.
- 30 8. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa heteroarilo C₅₋₁₂ opcionalmente sustituido.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que
- R² representa H,
- R³ representa H y
- R⁴ representa metilo.
- 35 10. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en el que Y representa una cadena de alquilenilo C₂₋₅ no sustituido.
11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que Y representa -(CH₂)₃- o -(CH₂)₄-.
12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que A representa



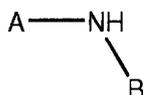
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que B representa H.
14. El compuesto según la reivindicación 1, como se define en uno cualquiera de los ejemplos 1 a 30:
- (1) 2-ciano(4-etilfenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (2) 2-ciano(4-isopropilfenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- 5 (3) 2-ciano(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (4) 2-ciano(4-cianofenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (5) 2-ciano(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (6) 2-ciano(4-etoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (7) 2-ciano(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(3,4-dimetilfenil)guanidina,
- 10 (8) (3-(5-metil-1H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-mesitilguanidina,
- (9) (3-(5-metil-1H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-(bifenil-4-il)guanidina,
- (10) (3-(5-metil-1H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-(naftalen-2-il)guanidina,
- (11) (3-(5-metil-1H-imidazol-1 -il)propil)-2-ciano-3-(naftalen-1 -il)guanidina,
- (12) (3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-2-cianoguanidina,
- 15 (13) (3-(5-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)-3-(3,4-diclorofenil)-2-cianoguanidina,
- (14) (benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-2-ciano-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (15) 2-ciano(4-metoxifenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina,
- (16) 2-ciano(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina,
- (17) 2-ciano(4-etoxifenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- 20 (18) 2-ciano(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (19) 2-ciano(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (20) 2-ciano(mesitil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina,
- (21) 2-ciano(4-isopropilfenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)guanidina,
- (22) 2-ciano(4-etilfenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- 25 (23) 2-ciano(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)-3-(naftalen-1-il)guanidina,
- (24) (benzo[c][1,2,5]tiadiazol-6-il)-2-ciano-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil)guanidina,
- (25) 2-ciano(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil) guanidina,
- (26) 2-ciano(4-cianofenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil) guanidina,
- (27) (3,4-diclorofenil)-2-ciano-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil) guanidina,
- 30 (28) 2-ciano(4-metoxifenil)-3-(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil) guanidina,
- (29) 2-ciano-1-[3-(4-metil-1 H-imidazol-1-il)propil]-4-fenilbenceno-1-guanidina,
- (30) 2-ciano(3-(4-metil-1 H-imidazol-1 -il)propil)-3-(naftalen-2-il)guanidina
- o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.
15. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.
- 35 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o vehículos terapéuticamente aceptables.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores del depósito de proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos anti-esclerosis múltiple.
- 5 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 ó 17, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de inhibidores de DP IV o enzimas similares a DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas de receptores muscarínicos M1, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de receptores sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunodepresores 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.EM (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.
- 10 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en
- 15 (i) enfermedad de Kennedy, cáncer duodenal con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, cáncer colorrectal, síndrome de Zollinger-Ellison, cáncer gástrico con o sin infecciones por *Helicobacter pylori*, afecciones psicóticas patógenas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis malignas, melanoma, psoriasis, 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.
- 20 (ii) deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en el síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; o
- 25 (iii) artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.
20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)
- 30



(II)

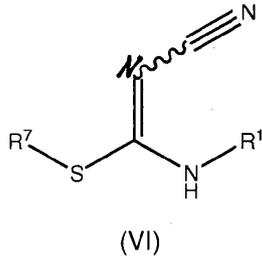
con un compuesto de fórmula (III)



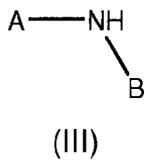
(III)

en la que R¹, A y B son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

- 35 21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



en la que R⁷ representa alquilo C₁₋₆ y R¹ es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, con un compuesto de fórmula (III)



5 en la que A y B son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.