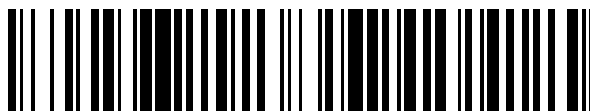


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 673**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08749601 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2160389**

54 Título: **Derivados de tioxoquinazolinona como inhibidores de la glutaminil ciclasa**

30 Prioridad:

18.04.2007 US 912540 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUCHHOLZ, MIRKO y
HEISER, ULRICH**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 478 673 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 tioquinazolinona como inhibidores de la glutaminil ciclasa

5 **Campo de la invención**

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

Antecedentes de la invención

La glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminales a ácido piroglutámico (pGlu*) liberando amoníaco. Se aisló una QC 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 hipófisis animal (Busby, W. H. J. et al. 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 a pGlu por QC se pudo mostrar para los precursores de TRH y GnRH (Busby, W. H. J. et al. 1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H. y Spiess, J. 1987 Proc Natl Acad Sci U S A 84, 3628-3632). Además, experimentos de localización iniciales de QC revelaron una colocalización con sus putativos productos de catálisis en hipófisis bovina, mejorando más la función sugerida en la síntesis de hormonas peptídicas (Bockers, T. M. et al. 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). En contraste, la función fisiológica de la QC vegetal está menos clara. En el caso de la enzima de *C. papaya*, se sugirió un papel en la defensa de la planta contra microorganismo patógenos (El Moussaoui, A. et al. 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Recientemente se identificaron putativas QC de otras plantas por comparación de secuencias (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Sin embargo, la función fisiológica de estas enzimas todavía es ambigua.

Las QC conocidas de plantas y animales muestran una especificidad estricta para L-glutamina en la posición N-terminal de los sustratos y se encontró que su comportamiento cinético obedece a la ecuación de Michaelis-Menten (Pohl, T. et al. 1991 Proc Natl Acad Sci U S A 88, 10059-10063; Consalvo, A. P. et al. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y. et al. 1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398). Una comparación de las estructuras primarias de la QC de *C. papaya* y la de la muy conservada QC de mamíferos, sin embargo, no reveló ninguna homología de secuencia (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que las QC vegetales parecen pertenecer a la una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se encontró que las QC de mamíferos tenían una pronunciada homología de secuencia con las aminopeptidasas bacterianas (Bateman, R. C. et al. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), lo que lleva a la conclusión de que las QC de plantas y animales tienen orígenes evolutivos diferentes.

Recientemente, se ha mostrado que la QC humana recombinante así como la actividad QC de extractos de cerebro catalizan la ciclación tanto de glutaminil N-terminal así como de glutamato. Lo más notable es el descubrimiento de que la conversión de Glu₁ catalizada por la ciclasa se favorece a aproximadamente pH 6,0 mientras que la conversión de Gln₁ a derivados de pGlu se produce con un pH óptimo de aproximadamente 8,0. Puesto que la formación de péptidos relacionados con pGlu-A β se puede suprimir mediante inhibición de la QC humana recombinante y actividad QC de extractos de hipófisis de cerdo, la enzima QC es una diana en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

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

El documento EP 02 011 349.4 divulga polinucleótidos que codifican glutaminil ciclasa de insecto, así como polipéptidos codificados por los mismos y su uso en métodos de cribado para agentes que reducen la actividad glutaminil ciclasa. Tales agentes son útiles como pesticidas.

55 **Definiciones**

Los términos "k_i" o "K_i" y "K_D" son constantes de unión, que describen la unión de un inhibidor a y la posterior liberación de una enzima. Otra medida es el valor de "Cl₅₀", que refleja la concentración de inhibidor que a una concentración de sustrato determinada produce una actividad enzimática del 50%.

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

La "actividad DP IV" se define como la actividad catalítica de la dipeptidil peptidasa IV (DP IV) y enzimas similares a DP IV. Estas enzimas son serinas proteasas post-prolina (a un menor grado post-alanina, post-serina o post-glicina) encontradas en varios tejidos del cuerpo de un mamífero incluyendo riñón, hígado, e intestino, donde eliminan

dipéptidos del extremo N de péptidos biológicamente activos con una alta especificidad cuando prolina o alanina forman los residuos que están adyacentes al aminoácido N-terminal en su secuencia.

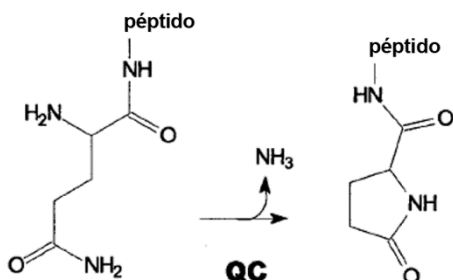
5 El término "inhibidor de PEP" o "inhibidor de prolil endopeptidasa" generalmente lo conoce el experto en la materia y significa inhibidores de enzimas, que inhiben la actividad catalítica de propil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

10 La "actividad PEP" se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que es capaz de hidrolizar enlaces tras prolina en péptidos o proteínas donde la prolina es un aminoácido en la posición 3 o mayor contada desde el extremo N de un sustrato péptido o proteína.

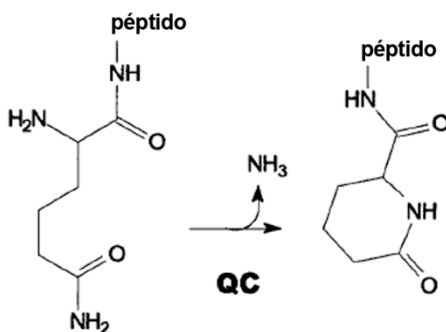
15 El término "QC" como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas similares a QC. QC y enzimas similares a QC tienen actividad enzimática idéntica o similar, definida además como actividad QC. A este respecto, las enzimas similares a QC se pueden diferenciar fundamentalmente en su estructura molecular de QC. Los 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 XM_001066591), Mus musculus (GenBank BC058181) y Bos taurus (GenBank BT026254).

20 El término "actividad QC" como se usa en el presente documento se define como ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminales a ácido piroglutámico (pGlu*) o de L-homoglutamina o L-β-homoglutamina N-terminal a un derivado de piro-homoglutamina cíclico con liberación de amoníaco. Véanse para ello los esquemas 1 y 2.

25 **Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC**



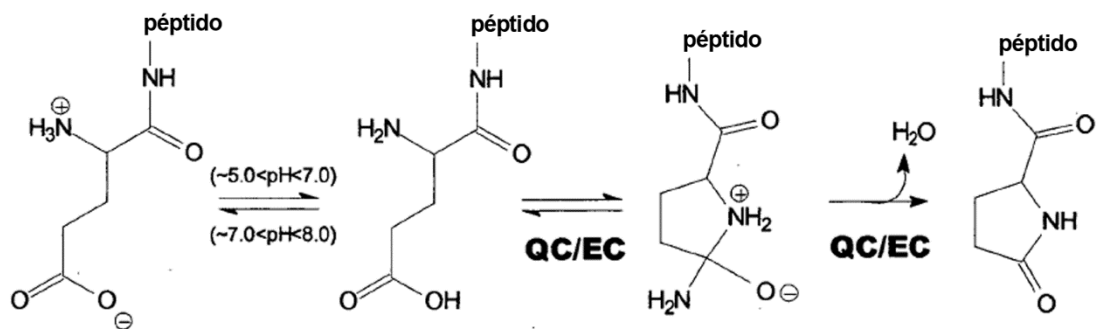
30 **Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC**



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

El término "actividad "EC" como se usa en el presente documento se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamato N-terminales a ácido piroglutámico (pGlu*) por QC. Véase para ello el esquema 3.

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



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

Potencia de la inhibición de QC

A luz de la correlación con la inhibición de QC, en formas de realización preferidas, el método objeto y el uso médico utilizan un agente con una CI_{50} para la inhibición de QC de 10 μM o menos, más preferiblemente de 1 μM o menos, incluso más preferiblemente de 0,1 μM o menos o 0,01 μM o menos, o lo más preferiblemente 0,001 μM o menos. En efecto, se contemplan inhibidores con valores de K_i en el intervalo micromolar inferior, preferiblemente nanomolar e incluso más preferiblemente picomolar. Por tanto, mientras los agentes activos se describen en el presente documento, por conveniencia, como “inhibidores de QC”, se entenderá que tal nomenclatura no se pretende que limite el objeto de la invención a un mecanismo particular de acción.

Peso molecular de los inhibidores de QC

En general, los inhibidores de QC del método objeto o uso médico serán moléculas pequeñas, por ejemplo, con pesos moleculares de 500 g/mol o menos, 400 g/mol o menos, preferiblemente de 350 g/mol o menos, e incluso más preferiblemente 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, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento, significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye la mejora de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

Como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” abarca uso tanto humano como veterinario: Por ejemplo, el término “farmacéuticamente aceptable” abarca un compuesto veterinariamente aceptable o un compuesto aceptable en medicina y asistencia sanitaria humanas.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la expresión “alquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo de C_{1-12} , adecuadamente un grupo alquilo de C_{1-6} , por ejemplo, un grupo alquilo de C_{1-4} . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-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” o “alc”, por ejemplo en las expresiones “alcoxi”, “haloalquilo”, “haloalcoxi” y “tioalquilo” se debe interpretar según la definición de alquilo. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi), butoxi (por ejemplo, n-butoxi), pentoxi (por ejemplo, n-pentoxi), hexoxi (por ejemplo, n-hexoxi), heptoxi (por ejemplo, n-heptoxi) y octoxi (por ejemplo, n-octoxi). Los grupos tioalquilo ejemplares incluyen metiltio-. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen fluoroalquilo, por ejemplo, CF_3 . Los grupos haloalcoxi ejemplares incluyen fluoroalcoxi, por ejemplo, $-\text{OCF}_3$.

La expresión “alqueno”, a menos que esté específicamente limitada, indica un grupo alqueno de C_{2-12} , adecuadamente un grupo alqueno de C_{2-6} , por ejemplo, un grupo alqueno de C_{2-4} , que contiene al menos un doble enlace en cualquier posición deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alqueno ejemplares que incluyen un doble enlace incluyen propeno y buteno. Los grupos alqueno ejemplares que incluyen dos dobles enlaces incluyen pentadieno, por ejemplo, (1E,3E)-pentadieno.

La expresión “alquino”, a menos que esté específicamente limitada, indica un grupo alquino de C_{2-12} , adecuadamente un grupo alquino de C_{2-6} , por ejemplo, un grupo alquino de C_{2-4} , que contiene al menos un triple

enlace en cualquier posición deseada y puede o no contener también uno o más dobles enlaces. Los grupos alquilino pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilino ejemplares incluyen propilino y butilino.

5 La expresión "alquileo" indica una cadena de fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es un número entero, por ejemplo 2-5, o 3-6 a menos que esté específicamente limitado.

10 La expresión "cicloalquilo", a menos que esté específicamente limitada, indica un grupo cicloalquilo de C_{3-10} (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo), más adecuadamente un grupo cicloalquilo de C_{3-8} , por ejemplo, un grupo cicloalquilo de C_{3-6} . Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un número lo más adecuado de átomos de carbono en el anillo es de tres a seis.

15 La expresión "cicloalqueno", a menos que esté específicamente limitada, indica un grupo cicloalqueno de C_{5-10} (es decir, de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo), más adecuadamente un grupo cicloalqueno de C_{5-8} , por ejemplo, un grupo cicloalqueno de C_{5-6} . Los grupos cicloalqueno ejemplares incluyen ciclopropeno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. Un número lo más adecuado de átomos de carbono en el anillo es de cinco a seis.

20 La expresión "carbociclilo", a menos que esté específicamente limitada, 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 en el anillo, adecuadamente entre tres y diez átomos de carbono y más adecuadamente entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en particular sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos. Otros grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos en puente (por ejemplo, biciclo[2.2.1]hepteno). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Un ejemplo adicional de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalqueno.

30 La expresión "heterociclilo", a menos que esté específicamente limitada, se refiere a un grupo carbociclilo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo se sustituyen por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o más particularmente ciclohexilo) en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos del anillo se sustituyen por heteroátomos seleccionados de N, S u O. Los grupos heterociclilo ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y los grupos heterociclilo ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen morfina y piperacina. Un ejemplo específico adicional de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalqueno (por ejemplo, un grupo ciclohexeno) en donde uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3, particularmente 1 o 2, especialmente 1) átomos del anillo se sustituyen por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de tal grupo es dihidropirano (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-pirano-2-ilo).

40 La expresión "arilo", a menos que esté específicamente limitada, indica un grupo arilo de C_{6-12} , adecuadamente un grupo arilo de C_{6-10} , más adecuadamente un grupo arilo de C_{6-8} . Los grupos arilo contienen 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.

45 La expresión "heteroarilo", a menos que esté específicamente limitada, indica un residuo arilo, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, adecuadamente 1, 2 o 3) átomos del anillo se sustituyen por heteroátomos seleccionados de N, S y O, o bien un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, adecuadamente 1, 2 o 3) átomos del anillo seleccionados de N, S y O. Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares que tienen un heteroátomo incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno); y anillos de seis miembros (por ejemplo, piridina, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo). Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares 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, piridacina, pirimidina, piracina). Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares que tienen tres heteroátomos incluyen: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares que tienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazol. Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen: indol (por ejemplo, indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina.

55 La expresión "-alquilarilo", a menos que esté específicamente limitada, indica un residuo arilo que está conectado a través de una fracción alquileo, por ejemplo una fracción alquileo de C_{1-4} .

60 La expresión "-alquilheteroarilo", a menos que esté específicamente limitada, indica un residuo heteroarilo que está conectado a través de una fracción alquileo, por ejemplo una fracción alquileo de C_{1-4} .

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

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

Esteroisómeros:

Todos los estereoisómeros posibles de los compuestos reivindicados se incluyen en la presente invención.

- 5 Donde los compuestos según esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir según esto como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Se debe entender que todos tales isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del ámbito de la presente invención.

10 Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

- Donde los procesos para la preparación de los compuestos según a invención da lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tal como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos se pueden, por ejemplo, resolver en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tal como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-d-tartárico seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver por formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

- 25 En vista de la cercana relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, siempre que se hace referencia a un compuesto en este contexto, también se pretende una sal, solvato o polimorfo, siempre que tal sea posible o apropiada en las circunstancias.

- 30 Las 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 esos en los que el contraión o solvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales y solvatos que tienen contraiones o solventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 35 Las sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos o bases, tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas 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 naftalendisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluyendo 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. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

- 50 Todas las formas de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pretende que estén abarcadas por el ámbito de esta invención.

Formas cristalinas polimórficas:

- 55 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos estén abarcados dentro del ámbito de la esta invención. Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización.

60 Profármacos:

- La presente invención incluye además en su ámbito profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* al compuesto terapéuticamente activo deseado. Por tanto, en estos casos, los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" debe abarcar el tratamiento de varios trastornos descritos con versiones profármacos de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierte en el compuesto anteriormente

especificado *in vivo* después de la administración al sujeto. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

5 Grupos protectores:

10 Durante cualquiera de los procesos 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 concernidas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, incorporados por completo en el presente documento mediante referencia. Los grupos protectores se pueden eliminar en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

15 Como se usa en el presente documento, el término "composición" se pretende que abarque un producto que comprende los compuestos reivindicados en las cantidades terapéuticamente eficaces, así como cualquier producto que se produzca, directa o indirectamente, de combinaciones de los compuestos reivindicados.

20 Soportes y aditivos para formulaciones galénicas:

25 Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tal como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los soportes y aditivos adecuados pueden incluir ventajosamente agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos, los soportes y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

30 Los soportes, que se pueden añadir a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, agentes disgregantes, tintes y agentes colorantes adecuados.

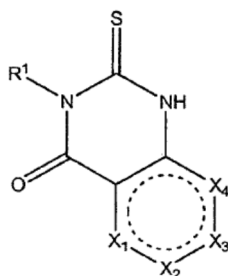
35 Los polímeros solubles como soportes de fármacos dirigibles pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o polietileno oxidopolilisina sustituido con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilón caprolactona, ácido polihidroxibutiérico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

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

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

45 **Compendio de la invención**

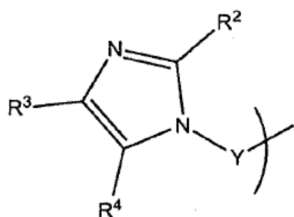
Según la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I),



(I)

50 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos en donde:

R¹ representa



en donde Y representa una cadena alquileo de C₂₋₅, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituida con dos sustituyentes alquileo en la misma posición en donde los dos sustituyentes alquileo se unen entre sí para formar un grupo espirocicloalquilo de C₃₋₅ y

R², R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo de C₁₋₂, en donde R², R³ y R⁴ no representan todos H

cada uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ independientemente representan C, N, O o S; o

X₄ puede representar un enlace; y

X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo o heteroarilo;

siempre que no más de dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ representen un heteroátomo; y

el anillo arilo o heteroarilo formado por X₁, X₂, X₃ y X₄ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₆, halógeno, alcoxi de C₁₋₆, carbociclilo, fenilo, heteroarilo monocíclico, -alquilo de C₁₋₄-fenilo, -alquilo de C₁₋₄-(heteroarilo monocíclico) y/o uno o más sustituyentes seleccionados de alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, tioalquilo de C₁₋₆, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo de C₃₋₈, alquenilo de C₃₋₆, alquinilo de C₃₋₆, -C(O)-alquilo de C₁₋₆, -C(O)O-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, -NHmetilo), -N(alquilo de C₁₋₄)(alquilo de C₁₋₄), -C(O)N(alquilo de C₁₋₄)(alquilo de C₁₋₄), C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), -SOalquilo de C₁₋₄ y -SOcicloalquilo de C₃₋₆;

anillos fenilo o heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, y halógeno;

y carbociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por metilo u oxo;

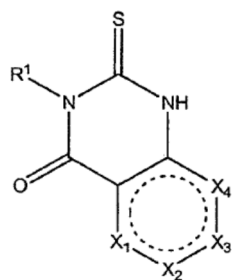
y/o

dos átomos vecinos seleccionados de X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden estar unidos por una cadena alquileo de C₃₋₆, en donde la cadena alquileo puede estar opcionalmente sustituida por metilo u oxo.

Descripción detallada de la invención

Cuando arilo y heteroarilo están sustituidos, típicamente están sustituidos por 1, 2 o 3 (por ejemplo 1 o 2) sustituyentes. Los sustituyentes para arilo y heteroarilo se seleccionan de alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alqueno de C₂₋₆ (por ejemplo, buten-3-ilo), alquino de C₂₋₆ (por ejemplo, butin-3-ilo), haloalquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo), tioalquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, -S-metilo), -SO₂-alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo SO₂-metilo), alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi), -O-cicloalquilo de C₃₋₈ (por ejemplo, -O-ciclopentilo), cicloalquilo de C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), -SO₂-cicloalquilo de C₃₋₈ (por ejemplo, -SO₂ciclohexilo), alquenilo de C₃₋₆ (por ejemplo, -O-buten-2-ilo) alquinilo de C₃₋₆ (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), -C(O)alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)etilo), -C(O)Oalquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)O-metilo), alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi-etil-), nitro, halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo), ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, -NHmetilo), -N(alquilo de C₁₋₄)(alquilo de C₁₋₄) (por ejemplo, -N(metilo)₂), -C(O)N(alquilo de C₁₋₄)(alquilo de C₁₋₄) (por ejemplo -C(O)N(metilo)₂), C(O)NH₂, y -C(O)NH(alquilo de C₁₋₄) (por ejemplo, -C(O)NHmetilo). Ejemplos adecuados adicionales son, -SOalquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, -SOMe) y -SOcicloalquilo de C₃₋₆ (por ejemplo, -SO-ciclopropilo). Más típicamente, los sustituyentes se seleccionarán de alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), haloalquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, fluoroalquilo de C₁₋₆, por ejemplo, CF₃), alcoxi de C₁₋₆ (por ejemplo, OMe), halógeno e hidroxilo.

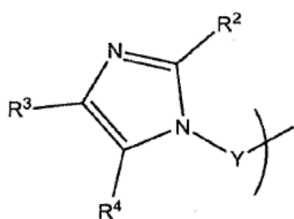
Un conjunto particularmente adecuado de compuestos se define mediante la fórmula (I)



(I)

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

5 R¹ representa



10 en donde Y representa una cadena alquileo de C₂₋₅, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituida con dos sustituyentes alquileo en la misma posición en donde los dos sustituyentes alquileo se unen entre sí para formar un grupo espirocicloalquilo de C₃₋₅ y

R², R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo de C₁₋₂, en donde no todos de R², R³ y R⁴ son H;

15 cada uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ independientemente representan C, N, O o S; o

X₄ puede representar un enlace; y

20 X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo o heteroarilo;

siempre que no más de dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ representen un heteroátomo; y

25 el anillo arilo o heteroarilo formado por X₁, X₂, X₃ y X₄ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₆, halógeno, alcoxi de C₁₋₆, carbociclilo, fenilo, heteroarilo monocíclico, -alquilo de C₁₋₄-fenilo, -alquilo de C₁₋₄-(heteroarilo monocíclico);

anillos fenilo o heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, y halógeno;

30 y carbociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por metilo;

y/o

35 dos átomos vecinos seleccionados de X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden estar unidos por una cadena alquileo de C₃₋₆, en donde la cadena alquileo puede estar opcionalmente sustituida por metilo u oxo.

40 Cuando X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, los ejemplos de los anillos heteroarilo incluyen heteroarilo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, piridina) y heteroarilo que contiene dos heteroátomos (por ejemplo, pirimidina, piridacina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, imidazol y piracina).

45 Cuando X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo o heteroarilo sustituido, los ejemplos de sustituyentes alquilo de C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo y hexilo.

Cuando X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, los ejemplos de los sustituyentes carbociclilo incluyen ciclohexilo.

Cuando X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, los ejemplos de sustituyentes fenilo opcionalmente sustituidos incluyen fenilo, 4-metil-fenilo y 4-fluorofenilo.

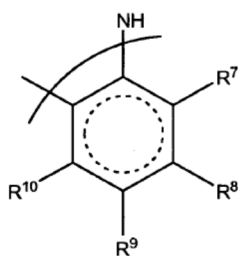
- 5 Cuando X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos heteroarilo sustituido, los ejemplos de alquilo de C_{1-4} -arilo incluyen bencilo y etil-fenilo.

10 Cuando X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos heteroarilo sustituido, los ejemplos de -alquilo de C_{1-4} -(heteroarilo monocíclico) incluyen $-(CH_2)$ (piridinilo), por ejemplo, $-(CH_2)$ (piridin-2-ilo) y $-(CH_2)_2$ (piridinilo), por ejemplo, $-(CH_2)_2$ (piridin-2-il).

15 Cuando dos átomos seleccionados de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 están unidos por una cadena alquilenos de C_{3-6} , en donde la cadena alquilenos puede estar opcionalmente sustituida por metilo u oxo, los ejemplos de alquilenos sin sustituir incluyen n-propileno, n-butileno, n-pentileno y n-hexileno. Los ejemplos de alquilenos sustituidos incluyen (metil)propileno y (metil)butileno.

20 Adecuadamente X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman bien un anillo heteroarilo que contiene un heteroátomo o un anillo fenilo. En una forma de realización, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman un anillo fenilo. En otra forma de realización, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman un anillo heteroarilo que contiene un heteroátomo.

Cuando X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman un anillo opcionalmente fenilo, es decir, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos carbono, y el anillo fenilo se puede representar por



25 en donde los sustituyentes R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de la lista previamente descrita.

30 Adecuadamente R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halógeno, carbociclilo, fenilo, heteroarilo monocíclico; -alquilo de C_{1-4} -fenilo, -alquilo de C_{1-4} -(heteroarilo monocíclico);

anillos fenilo o heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , haloalcoxi de C_{1-4} , y halógeno;

35 y carbociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por metilo;

y/o

40 dos sustituyentes vecinos seleccionados de R^7 y R^8 , R^7 y R^9 , o R^8 y R^9 se pueden formar juntos una cadena alquilenos de C_{3-6} (por ejemplo, una cadena alquilenos de C_{5-6}) en donde la cadena alquilenos puede estar opcionalmente sustituida por metilo u oxo.

45 Más adecuadamente, R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} , halógeno, carbociclilo, fenilo, heteroarilo monocíclico; -alquilo de C_{1-4} -fenilo, -alquilo de C_{1-4} -(heteroarilo monocíclico);

anillos fenilo o heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , haloalcoxi de C_{1-4} , y halógeno;

y carbociclilo que puede estar opcionalmente sustituido por metilo.

50 Más adecuadamente, R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, fluoro, cloro, fenilo y bencilo sin sustituir. Más adecuadamente, R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, fluoro, y cloro. Adecuadamente dos o más grupos, por ejemplo, tres o más grupos seleccionados de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H.

55 Adecuadamente R^7 representa H.

Adecuadamente R^8 representa H.

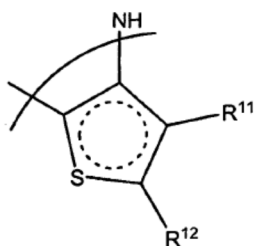
Adecuadamente R^9 representa H.

5 Adecuadamente R^{10} representa H.

Es particularmente adecuado si todos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan H.

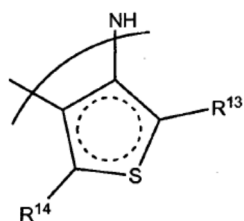
10 Cuando X_1 , X_2 , X_3 y X_4 junto con el anillo al que están unidos forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo, adecuadamente X^4 representa un enlace y uno de X^1 , X^2 y X^3 representa S de modo que el anillo heteroarilo es tiofeno opcionalmente sustituido.

15 En una forma de realización, X_1 representa S, X_2 y X_3 representan C y X_4 representa un enlace de modo que el anillo heteroarilo representa:



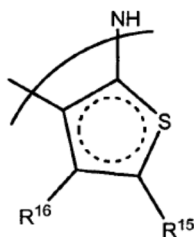
en donde R^{11} y R^{12} representan independientemente sustituyentes seleccionados de la lista previamente descrita.

20 En otra forma de realización, X_1 representa C, X_2 representa S, X_3 representa C y X_4 representa un enlace de modo que el anillo heteroarilo representa:



25 en donde R^{13} y R^{14} representan independientemente sustituyentes seleccionados de la lista previamente descrita.

En una tercera forma de realización, X_1 y X_2 representan C, X_3 representa S y X_4 representa un enlace de modo que el anillo heteroarilo representa:



30 en donde R^{15} y R^{16} representan independientemente sustituyentes seleccionados de la lista previamente descrita.

35 Adecuadamente, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir, o R^{15} y R^{16} juntos representan una cadena alquileno de C_{3-6} que bien está sin sustituir o sustituida por metilo.

Adecuadamente R^{11} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir; por ejemplo, metilo o etilo.

40 Adecuadamente R^{12} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir; por ejemplo, metilo o etilo.

Adecuadamente R^{13} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir; por ejemplo, metilo o etilo.

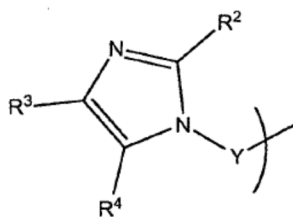
Adecuadamente R^{14} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir; por ejemplo, metilo o etilo.

Adecuadamente R^{15} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir; por ejemplo, metilo o etilo, o R^{15} y R^{16} juntos representan propileno, butileno, (metil)butileno, pentileno, hexileno.

5 Adecuadamente R^{16} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir; por ejemplo, metilo o etilo, o R^{15} y R^{16} juntos representan propileno, butileno, (metil)butileno, pentileno, hexileno.

10 Adecuadamente no más de un sustituyente de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} o R^{11} y R^{12} o R^{13} y R^{14} o R^{15} y R^{16} representa fenilo, heteroarilo monocíclico, -alquilo de C_{1-4} -fenilo, o -alquilo de C_{1-4} -(heteroarilo monocíclico) en el que el fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente R^1 representa:



15 R^2 adecuadamente representa H,

20 R^3 adecuadamente representa H o metilo,

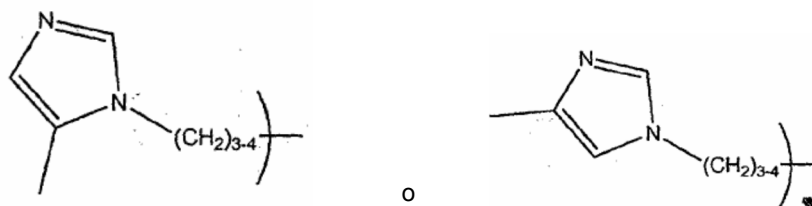
R^4 adecuadamente representa H o metilo.

25 Por ejemplo, R^3 puede representar H y R^4 puede representar metilo. Alternativamente, R^3 puede representar metilo y R^4 puede representar H.

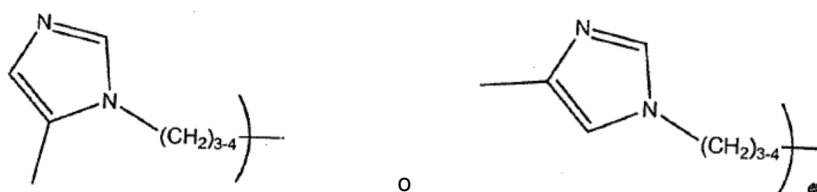
Adecuadamente Y representa una cadena alquilo de C_{2-5} sin sustituir. Más adecuadamente Y representa $-(CH_2)_3-$ o $-(CH_2)_4-$. En una forma de realización, Y representa $-(CH_2)_3-$. En otra forma de realización, Y representa $-(CH_2)_4-$.

30 Cuando Y representa una cadena alquilo de C_{2-5} , que está sustituida por dos sustituyentes alquilo en la misma posición en donde los dos sustituyentes alquilo están unido entre sí para formar un grupo espiro-cicloalquilo de C_{3-5} , el grupo espiro-cicloalquilo es adecuadamente espiro-cicloalquilo de C_3 .

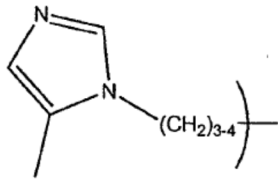
En compuestos particularmente adecuados R^1 representa



35 En compuestos particularmente adecuados alternativos R^1 representa

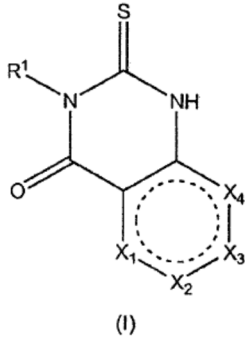


40 Es particularmente preferido que R^1 represente

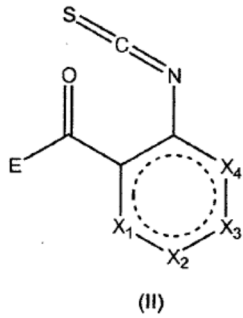


Procesos

5 Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

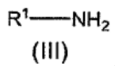


10 comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



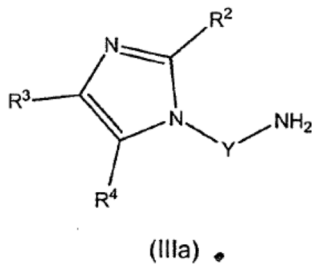
15 en donde X₁, X₂, X₃ y X₄ se definen como anteriormente y E representa un grupo saliente tal como un éster (por ejemplo, metoxi, etoxi)

con un compuesto de fórmula (III)



20 La reacción se puede llevar a cabo típicamente en un solvente orgánico aprótico polar (por ejemplo, etanol) a una temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula (III) incluyen, por ejemplo, compuestos de fórmula (IIIa)

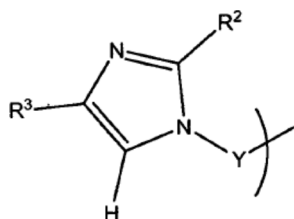


25

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

Por ejemplo, cuando R¹ representa

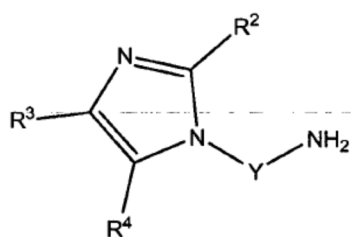
5



en donde R², R³, R⁴ e Y se definen como anteriormente,

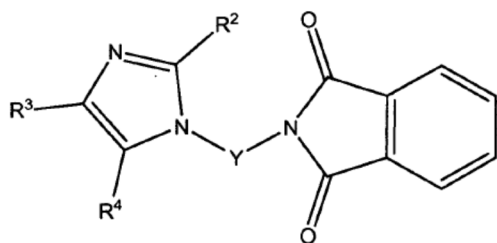
un compuesto de fórmula (IIIa)

10



(IIIa)

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

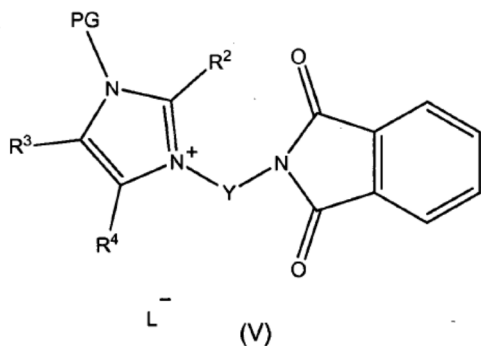


(IV)

15

por corte del grupo isoindolin-1,3-diona (por ejemplo, mediante el uso de hidracina).

20 Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (V)

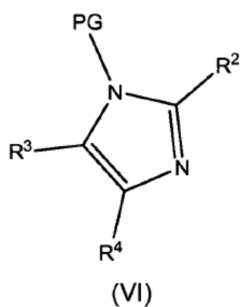


(V)

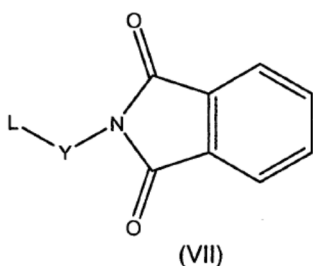
25

en donde 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).

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



con un compuesto de fórmula (VII)



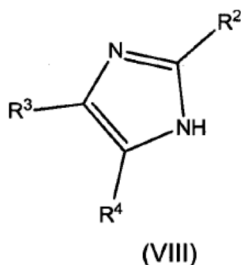
5

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

10

La reacción típicamente se puede llevar a cabo a temperatura elevada en un solvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo).

Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIII)



15

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

20

Los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) o bien son conocidos o se pueden preparar por métodos convencionales conocidos por sí.

Usos terapéuticos

25

Los sustratos fisiológicos de QC (EC) en mamíferos son, por ejemplo, péptidos beta amiloide (3-40), (3-42), (11-40 y (11-42), ABri, ADan, gastrina, neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, fractalquina, orexina A, [Gln³]-glucagón(3-29), [Gln⁵]-sustancia P(5-11) y el péptido QYNAD. Para detalles adicionales 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 se pueden tratar por modulación de la actividad QC.

30

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de péptidos fisiológicos activos con un residuo de glutamina N-terminal, que son propensos a ser ciclados 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 un papel en neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down.

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia 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 un papel en neurodegeneración, por ejemplo, en la 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 un papel en neurodegeneración, por ejemplo, en la 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 un papel en neurodegeneración, por ejemplo, en la 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 un papel en neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, síndrome de Down.
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	La forma piroglutamada desempeña un papel en la demencia familiar británica.
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma piroglutamada desempeña un papel en la demencia familiar danesa.
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula que la mucosa del estómago produzca y secrete ácido clorhídrico y que el páncreas secrete sus enzimas digestivas. También estimula la contracción del músculo liso y aumenta la circulación de la sangre y la secreción de agua en el estómago y el intestino.
Neurotensina Swiss-Prot: 30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña un papel endocrino o paracrino en la regulación del metabolismo graso. Produce contracción del músculo liso.
FPP	QEP amida	Un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotropina (TRH), se encuentra en plasma seminal. Evidencia reciente obtenida <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> mostró que FPP desempeña un papel importante en regular la fertilidad del semen.
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP amida	TRH funciona como un regulador de la biosíntesis de TSH en la hipófisis anterior y como un 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 tanto de hormona luteinizante como foliculoestimulante.
CCL16 (citoquina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNPSTCCLK YYEKLPRRL VVGYRKALNC HLPALFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN 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 en reposo y neutrófilos. Induce un flujo de calcio en células THP-1 que se desensibilizaron por expresión anterior de RANTES
CCL8 (citoquina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar un papel en neoplasia y respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína se puede unir a heparina.

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
CCL2(MCP-1, citoquina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KVVQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae monocitos y basófilos pero no neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de monocitos. Se ha implicado en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede estar implicada en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso de enfermedad de aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.
CCL18 (citoquina inducible pequeña A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCCKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Factor quimiotáctico que atrae linfocitos pero no monocitos o granulocitos. Puede estar implicada en la migración de células B a folículos de células B en los ganglios linfáticos. Atrae linfocitos T indiferenciados hacia células dendríticas y macrófagos activados en ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para células T indiferenciadas, células T CD4+ y CD8+ y por tanto puede desempeñar un papel en las respuestas inmunitarias tanto humoral como celular.
Fractalquina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTTAAGG MDESWLEPE ATGESSLEP TPSSQEAQRA LGTSPLEPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTFLFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEQQRWWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQLGLVITP VPDAQAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCP KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV	La forma soluble es quimiotáctica para células T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a membrana fomenta la adhesión de esos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar un papel en la regulación de los procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio se une a CX3CR1.
CCL7 (citoquina inducible pequeña A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL 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 se puede unir a heparina. Se une a CCR1, CCR2 y CCR3.
Orexina A (hipocretina-1) Swiss-Prot: O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación de la ingesta de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente por coordinación de las respuestas conductuales y psicológicas complejas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña un papel más amplio en la regulación homeostática del metabolismo de energía, función autonómica, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales. Orexina-A se une tanto de OX1R como OX2R con una alta afinidad.
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicinas. Las taquicinas son péptidos activos que excitan neuronas, provocan respuestas conductuales, son potentes vasodilatadores y secretagogos, y contraen (directa o indirectamente) muchos músculos lisos.

Péptido	Secuencia de aminoácidos	Función
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre canales de sodio operados por voltaje.

El glutamato se encuentra en las posiciones 3, 11 y 22 del péptido β -amiloide. Entre ellos la mutación de ácido glutámico (E) a glutamina (Q) en la posición 22 (correspondiente a la proteína precursora de amiloide APP 6963, Swissprot P05067) se ha descrito como la denominada mutación de amiloidosis cerebroarterial de tipo holandés.

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

10 Se pueden generar las múltiples variaciones N-terminales, por ejemplo, Abeta(3-40), Abeta(3-42), Abeta(11-40) y Abeta(11-42), por la enzima β -secretasa enzima que corta la proteína precursora del amiloide en sitios β (BACE) en sitios diferentes (Huse J.T. et al. 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o por procesamiento de aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa a partir de los péptidos de longitud completa Abeta(1-40) y Abeta(1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico N-terminal entonces producido está catalizada por QC.

20 Las células transductoras transepiteliales, particularmente la célula de gastrina (G), coordinan la secreción de ácido gástrico con la llegada del alimento al estómago. 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 e intermedios biosintéticos (progastrina y Gly-gastrinas) son putativos factores de crecimiento; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación de células epiteliales, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a enterocromafines (ECL) que secretan histamina, y la expresión de genes asociados con la síntesis y almacenamiento de histamina en las células ECL, así como estimulan intensamente la secreción de ácido. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que a su vez inhibe la función de células parietales pero estimula el crecimiento de células epiteliales de superficie. Las concentraciones de gastrina en plasma son elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*, que se sabe tienen riesgo aumentado de enfermedad de úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

30 La hormona peptídica gastrina, liberada de células G antrales, se sabe que estimula la síntesis y liberación de histamina de células ECL en la mucosa oxíntica a través de receptores CCK-2. La histamina movilizada induce la secreción ácida uniéndose a los receptores H(2) localizados en células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, tanto en sus formas completamente amidada como menos procesada (progastrina y gastrina extendida con glicina), también es un factor de crecimiento para el aparato digestivo. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, donde produce proliferación aumentada de las células madre gástricas y células ECL, lo que produce masa de células parietales y ECL aumentada. Por otra parte, la principal diana trófica de la gastrina menos procesada (por ejemplo, gastrina extendida con glicina) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

40 La neurotensina (NT) es un neuropéptido implicado en la patofisiología de la esquizofrenia que específicamente modula sistemas neurotransmisores que previamente se ha demostrado que están mal regulados en este trastorno. Estudios clínicos en los que se han medido las concentraciones de NT en líquido cefalorraquídeo (LCR) revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones de NT en LCR disminuidas que se restablecen por tratamiento con fármacos antipsicóticos eficaz. También existe considerable evidencia concordante con la implicación de sistemas de NT en el mecanismo de acción de fármacos antipsicóticos. Los efectos conductuales y bioquímicos de NT centralmente administrada se parecen notablemente a los de fármacos antipsicóticos sistémicamente administrados, y los fármacos antipsicóticos aumentan la neurotransmisión por NT. Esta concatenación de descubrimientos llevó a la hipótesis de que NT funciona como un antipsicótico endógeno. Además, los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos alteran diferencialmente la neurotransmisión de NT en regiones terminales de dopamina nigroestriales y mesolímbicas, y estos efectos son predictivos de riesgo de efectos secundarios y eficacia, respectivamente (Binder, E. B. et al. 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

55 El péptido de fomento de la fertilización (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tiotropina (THR), se encuentra en el plasma seminal. Evidencia reciente obtenida *in vitro* e *in vivo* mostró que FPP desempaña un papel importante en regular la fertilidad del semen. Específicamente, FPP inicialmente estimula que espermatozoides no fertilizadores (incapacitados) "se conecten" y se vuelvan fértiles más rápidamente, pero después detiene la capacitación de modo que los espermatozoides no experimenten pérdida acromosómica espontánea y por tanto no pierdan potencial de fertilización. Estas respuestas se mimetizan, y de hecho aumentan, por adenosina, que se sabe que regula la vía de transducción de la señal de la adenilil ciclasa (AC)/AMPc. Se ha mostrado que tanto FPP como adenosina estimulan la producción de AMPc en células incapacitadas pero la inhiben en células capacitadas, con los receptores de FPP interaccionando de alguna manera con los receptores de adenosina y proteínas G para alcanzar la regulación de la AC. Estos sucesos afectan el estado de fosforilación en tirosina de varias proteínas, algunas son importantes en la "conexión" inicial, otras posiblemente están implicadas en

la reacción acromosómica misma. La calcitonina y angiotensina II, también encontradas en plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar las respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, que afectan a la fertilidad estimulando y después manteniendo el potencial de fertilización. Tanto reducciones en la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II como defectos en sus receptores contribuyen a la infertilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 128).

CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 y fractalquina desempeñan un papel importante en estados patofisiológicos, tales como supresión de la proliferación de células progenitoras mieloides, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis, respuestas inmunitarias humorales y celulares, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, enfermedad intestinal inflamatoria, restenosis, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, fibrosis hepática, cirrosis hepática, nefroesclerosis, remodelado ventricular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía tras trasplantes de órganos y fallo de injertos de venas.

Un número de estudios han subrayado en particular el papel crucial de MCP-1 para el desarrollo de 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, 131137; 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 a injertos (Saiura, A., et al., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Además, MCP-1 también podría desempeñar un papel en gestosis (Katabuchi, H., et al., (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), como un factor paracrino en el desarrollo de tumores (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., y Groopman, J. E. (2001) *Blood* 97, 352-358; Coll, B., et al., (2006) *Cytokine* 34, 51-55).

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

Varias vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana y melanoma se estudiaron recientemente en ensayos clínicos. Un candidato interesante a vacuna de melanoma solo o en combinación con otros antígenos tumorales, es el decapeptido ELA. Este péptido es un análogo peptídico inmunodominante del antígeno Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico N-terminal. Se ha descrito que el grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de los ácidos glutámicos, así como el grupo amino y el grupo gamma-carboxamida de glutaminas, se condensan fácilmente para formar derivados piroglutámicos. Para superar este problema de estabilidad, se han desarrollado varios péptidos de interés farmacéutico con un ácido piroglutámico en lugar de glutamina o ácido glutámico N-terminal, sin pérdida de propiedades farmacológicas. Desgraciadamente comparado con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PyrELA) y también el derivado protegido por acetilo N-terminal (AcELA) fallaron para provocar actividad de linfocitos T citotóxicos (LTC). A pesar de las aparentes modificaciones menores introducidas en PyrELA y AcELA, estos dos derivados probablemente tienen menor afinidad que ELA para el complejo de histocompatibilidad principal de clase I específico. Consecuentemente, para conservar la actividad completa de ELA, la formación de PyrELA se debe evitar (Beck A. et al. 2001, *J Pept Res* 57(6):528-38).

Orexina A es un neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación de la ingesta de alimentos y sueño-vigilia, posiblemente por coordinación de respuestas conductuales y fisiológicas complejas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña un papel en la regulación homeostática del metabolismo de energía, función autonómica, equilibrio hormonal y la regulación de líquidos corporales.

Recientemente, se identificaron niveles aumentados del pentapéptido QYNAD en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que padecen esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré comparados con individuos sanos (Brinkmeier H. et al. 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 interactuar con y bloquear canales de sodio lo que produce el fomento de disfunción axónica, que están implicados en enfermedades autoinmunes inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente, se pudo demostrar que no QYNAD, sino su forma ciclada, piroglutamada, pEYNAD, es la forma activa, que bloquea los canales de sodio lo que produce el fomento de la disfunción axónica. Los canales de sodio se expresan a alta densidad en axones mielinizados y desempeñan un papel obligatorio en conducir los potenciales de acción a lo largo de los axones en el cerebro y la médula espinal de mamíferos. Por tanto, se especula que están implicados en varios aspectos de la patofisiología de enfermedades autoinmunes 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.

5 Según esto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o mejora 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 de úlcera, 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 patológicas, esquizofrenia, infertilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis maligna, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis, restenosis, respuestas inmunitarias humorales y celulares alteradas, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, ingesta de alimentos alterada, sueño-vigilia alterado, regulación homeostática alterada del metabolismo de energía, función autonómica alterada, equilibrio hormonal alterado o regulación alterada de líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

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

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

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

La presente invención también proporciona un método 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, preferiblemente un ser humano.

Lo más preferiblemente, dicho método y los 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 Corea de Huntington, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa de al menos un compuesto de fórmula (I) a un mamífero, preferiblemente un ser humano.

Incluso preferiblemente, la presente invención proporciona un método de tratamiento y los usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y restenosis.

40 **Combinaciones farmacéuticas**

En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición, preferiblemente 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 proteína amiloide, inhibidores de la síntesis de beta amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra esclerosis múltiple.

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

Más específicamente, el otro agente anteriormente mencionado se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos contra beta-amiloide, inhibidores de cisteína proteasa, inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta secretasas, inhibidores de gamma secretasas, inhibidores de aminopeptidasas, preferiblemente inhibidores de dipeptidil peptidasas, lo más preferiblemente inhibidores de DP IV; inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE-4), inhibidores de TNFalfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores del receptor sigma-1, antagonistas de histamina H3, 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/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleuquina-4), inhibidores de metaloproteínasa de matriz (por ejemplo, BB 76163), interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

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

65

- (a) Benzodiazepinas, por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, fludiazepam, loflazepate, lorazepam, metacualona, oxazepam, prazepam, tranxene,
- (b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por ejemplo, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,
- 5 (c) Antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina
- (d) Inhibidores de monoamina oxidasa (MAO),
- (e) Azapironas, por ejemplo, buspirona, tandospirona,
- (f) Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), por ejemplo, venlafaxina, duloxetine,
- (g) Mirtazapina,
- 10 (h) Inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN), por ejemplo, reboxetina,
- (i) Bupropiona.
- (j) Nefazodona,
- (k) Beta-bloqueantes,
- (l) Ligandos del receptor de NPY: agonistas o antagonistas de NPY.

15 En una forma de realización adicional, el otro agente puede ser, por ejemplo, un fármaco contra esclerosis múltiple seleccionado del grupo que consiste en

- a) inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin a HMR-1715, MNA-279),
- 20 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 del receptor de Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticuerpo anti-OX40, CNTO-1275, DN-129, natalizumab (sin. de AN-100226, Antegren, Acm VLA-4), 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,
- 25 e) preparaciones de ácido péptido nucleico (APN), por ejemplo, reticulosa,
- f) interferón alfa, por ejemplo, Alfaferona, interferón alfa humano (sin. de Omniferon, Alfa leucoferón).
- 30 g) interferón beta, por ejemplo, Frone, Avonex similar a interferón beta-1a, Betron (Rebif), análogos de interferón beta, proteína de fusión interferón beta-transferrina, betaserón similar a interferón beta-1b recombinante,
- h) interferón tau,
- i) péptidos, por ejemplo, AT-008, Anergix.MS, Immunokine (alfa-Immunokine-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,
- 35 j) enzimas terapéuticas, por ejemplo CD8 soluble (sCD8),
- k) plásmido que codifica el autoantígeno específico de esclerosis múltiple y plásmido que codifica citoquina, por ejemplo, BHT-3009;
- l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo, BLX-1002, talidomida, SH-636,
- 40 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, abatecept,
- p) inhibidores de la tirosina quinasa Lck,
- 45 q) inhibidores de catepsina K,
- r) análogos del transportador de membrana dirigido a neuronas de la proteína taurina y el inhibidor de calpaína derivado de plantas leupeptina, por ejemplo, Neurodur,
- s) antagonistas del receptor de quimioquinas 1 (CCR1), por ejemplo, BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- 50 u) antagonistas del receptor de AMPA, por ejemplo ER-167288-01 y ER-099487, E-2007, talampanel,
- v) bloqueantes de canales de potasio, por ejemplo, fampridina,
- w) antagonistas de molécula pequeña tosil-prolina-fenilalanina de la interacción VLA-4/VCAM, por ejemplo, TBC-3342,
- x) inhibidores de moléculas de adhesión celular, por ejemplo, TBC-772,
- 55 y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,
- z) antagonistas de la cadena ligera de inmunoglobulina libre (IgLC) que se unen a receptores de células cebadas, por ejemplo, F-991,
- aa) antígenos inductores de apoptosis, por ejemplo, Apogen MS,
- 60 bb) agonista de adrenoceptor alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirlaud, Mionidina),
- cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, L-ácido glutámico y L-alanina, por ejemplo acetato de glatirámico (sin. de Copaxona, COP-1, copolímero-1),
- dd) moduladores de topoisomerasa II, por ejemplo, mitoxantrona clorhidrato,
- ee) inhibidor de adenosina desaminasa, por ejemplo, cladribina (sin. de Leustatina, Mylinax, RWJ-26251),
- 65 ff) interleuquina-10, por ejemplo, ilodecaquina (sin. de Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- gg) antagonistas de interleuquina-12, por ejemplo, lisofilina (sin. de CT-1501R, LSF, lisofilina),

- hh) Etanamino, 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 del receptor retinoide, 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, glycomed,
- nn) inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE 4), 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 alfa4/beta-1, por ejemplo ISIS-104278,
- qq) integrina alfa4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,
- rr) agentes inductores de citoquinas, por ejemplo, nucleósidos, ICN-17261,
- ss) inhibidores de citoquinas.
- tt) vacunas de proteína de choque térmico, por ejemplo, HSPPC-96,
- 15 uu) factores de crecimiento de neurregulina, por ejemplo GGF-2 (sin. de neurregulina, factor de crecimiento glial 2),
- vv) inhibidores de catepsina S,
- ww) análogos de bropirimina, por ejemplo, PNU-56169, PNU-63693,
- xx) inhibidores de la proteína quimioatrayante de monocitos 1, por ejemplo, bencimidazoles como inhibidores
- 20 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 la administración parenteral, entérica u oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC, 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. Según esto, la invención proporciona un método para el tratamiento de estas afecciones.

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

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

35 agente.

Los anticuerpos de beta-amiloide 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 2004/1080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 2000/060024, 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 de beta-amiloide se pueden seleccionar de, por ejemplo, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos o humanizados. Además, dichos anticuerpos pueden ser útiles para desarrollar inmunoterapias activas y pasivas, es decir, vacunas y anticuerpos monoclonales.

55

Los ejemplos adecuados de anticuerpos de beta-amiloide son ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); los terapéuticos 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); AZD3102 (AstraZeneca) y anticuerpos de beta-amiloide de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

60

Especialmente preferidos son los anticuerpos, que reconocen el extremo N del péptido Aβ. Un anticuerpo adecuado, que reconoce el extremo N de Aβ es, por ejemplo, Acl-24 (AC Immune SA). Un anticuerpo monoclonal contra el péptido beta amiloide se divulga en el documento WO 2007/068412. Se divulgan anticuerpos quiméricos y

65

humanizados respectivos en el documento WO 2008/011348. Se divulga un método para producir una composición vacuna para tratar una enfermedad asociada a amiloide en el documento WO 2007/068411.

5 Los inhibidores de cisteína proteasa adecuados son inhibidores de catepsina B. Los inhibidores de catepsina B y composiciones que contienen tales 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.

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

15 Se describen inhibidores de beta secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores, 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, 20 WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.

25 Los ejemplos adecuados de inhibidores de beta secretasa para 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.), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) y CT-21166 (CoMentis Inc.).

30 Se describen inhibidores de gamma secretasa y composiciones que contienen tales inhibidores, 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, 35 WO2004/031139, WO2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO01/77144 y WO01/66564.

40 Los inhibidores adecuados de gamma secretasa para los fines de la presente invención son GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L852646 (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.).

45 Se describen inhibidores de DP IV y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos US6.011.155; US6.107.317; US6.110.949; US6.124.305; US6.172.081; WO99161431, 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, WO02138541, 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, 50 WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, 55 WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, 60 WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

65

Los inhibidores de DP IV adecuados para 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 de Investigación de Tecnología Química de Corea); P32/98 (Probiodrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.); y NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

Otros inhibidores preferidos de DP IV son

- 15 (i) compuestos similares a dipéptidos, divulgados en el documento WO 99/61431, por ejemplo, N-valil prolil, O-benzoil hidroxilamina, alanil pirrolidina, isoleucil tiazolidina como L-alo-isoleucil tiazolidina, L-treo-isoleucil pirrolidina y sales de los mismos, especialmente sales fumáricas y L-alo-isoleucil pirrolidina y sales de la misma;
- (ii) estructuras peptídicas, divulgadas en el documento WO 03/002593, por ejemplo, tripéptidos;
- 20 (iii) peptidilcetonas, divulgadas en el documento WO 03/033524;
- (iv) aminocetonas sustituidas, divulgadas en el documento WO 03/040174;
- (v) inhibidores de DP IV tópicamente activos, divulgados en el documento WO 01/14318;
- (vi) profármacos de inhibidores de DP IV, divulgados en los documentos WO 99/67278 y WO 99/67279; y
- 25 (vii) inhibidores de DP IV basados en glutaminil, divulgados en los documentos WO 03/072556 y WO 2004/099134.

Los inhibidores de la síntesis de beta amiloide adecuados para 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 plc.).

Los inhibidores del depósito de proteína amiloide adecuados para 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 plc.); Colostrina (ReGen Therapeutics plc.); Tramiprosato (Neurochem); AdPEDI-(amiloide-beta1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI423948 (Mayo Foundation); SP-08 (Universidad de Georgetown); ACU-5A5 (Acumen / Merck); Transtiretina (Universidad del Estado de Nueva York); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebryl (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 y CHF5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.).

Los inhibidores de PDE-4 adecuados para el fin de la presente invención son, por ejemplo, Doxofilina (Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); idudilast gotas oculares, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline plc.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofnilast, 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 Nacional para la Investigación Científica); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 and RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Un inhibidor preferido de PDE-4 es Rolipram.

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

Los inhibidores de MAO adecuados para el fin de la presente invención son, por ejemplo, Linezolid (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); budipina (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Irlanda); isocarboxazida; fenelcina; 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.).

Los antagonistas de histamina H3 adecuados para 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.); cipralisant, 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).

Se describen inhibidores de PEP y composiciones que contienen tales inhibidores en, por ejemplo, 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.

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

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

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

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

Los antagonistas del receptor de NPY que se pueden mencionar incluyen los divulgados en las solicitudes de patente europea EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 y EP 0 747 378; las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 y WO 98/07420; WO 00/30674, patentes en EE UU Nos. 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 en 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. Los antagonistas de NPY preferidos incluyen esos compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente. Los compuestos más preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no peptídicos. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no peptídicos que se pueden mencionar incluyen los divulgados 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; las patentes en EE UU Nos. 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; y la solicitud de patente japonesa JP 09157253. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos y no peptídicos incluyen esos compuestos que se divulgan específicamente en estos documentos de patente.

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

Se describen agonistas del receptor M1 y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO2004/087158, WO91/10664.

Los antagonistas del receptor M1 adecuados para 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 NS); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) y CI-101 7/ (PD-151832) (Pfizer Inc.).

5 Se describen inhibidores de acetilcolinesterasa y composiciones que contienen tales inhibidores, 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, 10 WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.

Los inhibidores de acetilcolinesterasa para el fin de la presente invención son, por ejemplo, Donepezil (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigil (Universidad Hebrea de Jerusalén); huperzina A (Mayo Foundation); galantamina (Johnson & Johnson); Memoquin (Universidad de Bolofña); 15 SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); fisostigmina (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); tacrina (Warner-Lambert Co.); metrifonato (Bayer Corp.) e INM-176 (WhanIn).

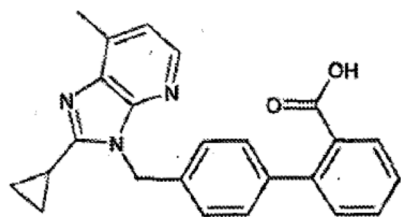
Se describen antagonistas del receptor de NMDA y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO2005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/010159, WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922, 20 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, W0095/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 y WO93/25534.

Los antagonistas del receptor de NMDA adecuados para el fin de la presente invención son, por ejemplo, Memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Center for Neurologic Study); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ2/579) (Merz and 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); 35 RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); traxoprodil (CP-101606), besonprodil (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); delucemina (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); acamprotrato (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)-hexametileno-imina) (RAMS); Lancicemina (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 y Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG / Evotec).

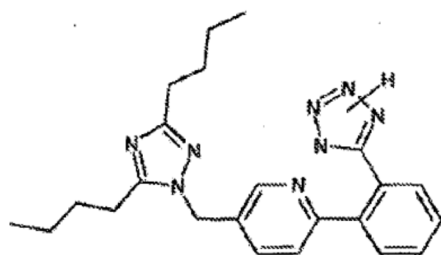
Además, la presente invención se refiere a terapias de combinación útiles para el tratamiento de aterosclerosis, estenosis o artritis, administrando un inhibidor de QC en combinación con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); bloqueantes del receptor de 45 angiotensina II; diuréticos; bloqueantes de canales de calcio (CCB); beta bloqueantes; inhibidores de la agregación de plaquetas; moduladores de la absorción de colesterol; inhibidores de HMG-CoA reductasa; compuestos que aumentan la lipoproteína de alta densidad (HLD); inhibidores de renina; inhibidores de IL-6; corticosteroides antiinflamatorios; agentes antiproliferativos; donantes de óxido nítrico; inhibidores de síntesis de matriz extracelular; inhibidores de la transducción de señal de factores de crecimiento o citoquinas; antagonistas de MCP-1 e inhibidores 50 de tirosina quinasa que proporcionan efectos terapéuticos beneficiosos o sinérgicos sobre cada componente de la monoterapia solo.

Se entiende que los bloqueantes del receptor de angiotensina son esos agentes activos que se unen al subtipo de receptor AT1 del receptor de angiotensina II pero no producen activación del receptor. Como consecuencia del 55 bloqueo del receptor AT1, estos antagonistas se pueden emplear, por ejemplo, como agentes antihipertensivos.

Los bloqueantes de receptores de angiotensina II que se pueden emplear en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas del receptor AT₁ que tienen diferentes características estructurales, se prefieren esos con estructuras no peptídicas. Por ejemplo, se puede hacer mención a los compuestos que se seleccionan del 60 grupo que consiste en valsartán (EP 443983), losartán (EP 253310), candesartán (EP 459136), eprosartán (EP 403159), irbesartán (EP 454511), olmesartán (EP 503785), tasosartán (EP 539086), telmisartán (EP 522314), el compuesto con la designación E-41 77 de la fórmula

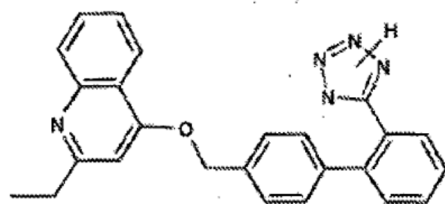


el compuesto con la designación SC-52458 de la siguientes fórmula



5

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



10

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

Los antagonistas del receptor AT1 preferidos son esos agentes que se han aprobado y han alcanzado el mercado, el más preferido es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

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

20

Un inhibidor de ACE adecuado que se va a emplear 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 preferidos son esos agentes que se han comercializado, los más preferidos son benazepril y enalapril.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiacida seleccionado del grupo que consiste en clorotiacida, hidroclorotiacida, metilclorotiacida, y clorotalidon. El diurético más preferido es hidroclorotiacida. Un diurético además comprende un diurético ahorrador de potasio tal como amilorida o triameterina, o una sal farmacéuticamente aceptables de las mismas.

30

La clase de CCB esencialmente comprende dihidropiridinas (DHP) y no DHP, tal como CCB de tipo diltiazem y de tipo verapamil.

35

Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un DPH representativo seleccionado del grupo que consiste en amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y nivaldipina, y es preferiblemente un no DHP representativo 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 CCB se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos anti-hipertensivos, anti-angina de pecho o anti-arritmicos.

5 Los CCB preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y verapamil o, por ejemplo, dependiendo del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Especialmente preferido como DHP es amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente el besilato. Un representante especialmente preferido de no DPH es verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, del mismo.

10 Los beta bloqueantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes bloqueantes beta adrenérgicos (beta bloqueantes), que compiten con epinefrina para los receptores beta adrenérgicos e interfieren con la acción de la epinefrina. Preferiblemente, los beta bloqueantes son selectivos para el receptor beta adrenérgico comparado con los receptores alfa adrenérgicos, y así no tienen un efecto significativo alfa bloqueante. 15 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. Donde el beta bloqueantes es un ácido o una base o de otra manera capaz de formar sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se considera que estas formas están abarcadas en el presente documento, y se entiende que los compuestos se pueden administrar en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco, tal como un éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable. Por ejemplo, metoprolol se 20 administra adecuadamente como su sal tartrato, el propanolol se administra adecuadamente como la sal clorhidrato, etcétera.

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

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

30 Se entiende que los inhibidores de HMG-Co-A reductasa (también denominados inhibidores de beta-hidroxi-beta-metilglutaril-coenzima-A reductasa o estatinas) son esos agentes activos que se pueden usar para disminuir el nivel de lípidos 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 35 cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los inhibidores preferidos de HMG-Co-A reductasa son esos agentes que se han comercializado, los más preferidos son atorvastatina, pitavastatina o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

40 Los compuestos que aumentan HDL incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Los ejemplos de inhibidores de CEPT incluyen JTT705 divulgado en el ejemplo 26 de la patente en EE UU No. 6.426.365 concedida el 30 de julio, 2002, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 La inflamación mediada por inhibición de interleuquina 6 se puede lograr indirectamente a través de la regulación de la síntesis endógena de colesterol y eliminación de isoprenoide o por inhibición directa de la vía de transducción de señales utilizando inhibidor/anticuerpo de interleuquina-6, inhibidor/anticuerpo del receptor de interleuquina-6, oligonucleótido antisentido de interleuquina-6 (ASON), inhibidor/anticuerpo de la proteína gp130, inhibidores/anticuerpos de tirosinas quinasas, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina quinasas, 50 inhibidores/anticuerpos de proteína quinasa activada por mitógeno (MAP), inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos del factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de quinasa de IκB (IKK), inhibidores/anticuerpos de la proteína activadora 1 (AP-1), inhibidores/anticuerpos de los factores de transcripción STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o el receptor de IL-6 o proteína SOCS (supresores de señalización de citoquinas), activadores/ligandos de PPAR gamma y/o PPAR beta/delta o un fragmento funcional de 55 los mismos.

Un corticosteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.

60 Agentes antiproliferativos adecuados con cladribina, rapamicina, vincristina y taxol.

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

65 Un inhibidor adecuado de la transducción de señales de factores de crecimiento o citoquinas es, por ejemplo, el inhibidor de ras R115777.

Un inhibidor adecuado de tirosina quinasa es tirfostina.

Se describen inhibidores adecuados de renina, por ejemplo, en el documento WO 2006/116435. Un inhibidor de renina preferido es alisquireno, preferiblemente en forma de la sal hemifumarato del mismo.

- 5 Los antagonistas de MCP-1 se pueden seleccionar, por ejemplo, anticuerpo anti-MCP-1, preferiblemente anticuerpos monoclonales o monoclonales humanizados, inhibidores de expresión de MCP-1, antagonistas de CCR2, inhibidores de TNFalfa, inhibidores de la expresión génica de VCAM-1 y anticuerpos monoclonales anti-C5a.

10 Se describen antagonistas de MCP-1 y composiciones que contienen tales inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, W003/053368, W000/198289, W000/157226, W000/046195, W000/046196, W000/046199, W000/046198, W000/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

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

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

Las combinaciones de inhibidores de QC con antagonistas de MCP-1 se prefieren para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

30 Los más preferiblemente el inhibidor de QC se combina con uno o más compuestos seleccionados del siguiente grupo:

PF-4360365, m266, bapineuzumab, R-1450, Posifeno, (+)-fenserina, MK-0752, LY-450139, E-2012, (R)-flurbiprofeno, AZD-103, AAB-001 (Bapineuzumab), Tramiprosato, EGb-761, TAK070, Doxofilina, teofilina, cilomilast, tofomilast, roflumilast, tetomilast, tipelukast, ibudilast, HT-0712, MEM-1414, oglemilast, Linezolid, budipina, isocarboxazida, fenelcina, tranilcipromina, indantadol, moclobemida, rasagilina, ladostigil, safinamida, ABT-239, ABT834, GSK-189254A, Ciproxifan, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyrr-CN, Z-Phe-Pro-Benzotiazol, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; (R)-N2-(difenilacetil)-(R)-N41-(4-hidroxifenil) etil] arginina amida, Cevimelina, sabcomelina, (PD-151832), Donepezil, rivastigmina, (-)-fenserina, ladostigil, galantamina, tacrina, metrifonato, Memantina, topiramato, AVP-923, EN-3231, neramexano, valsartán, benazepril, enalapril, hidroclorotiacida, amlodipina, diltiazem, isradipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 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, alisquireno, C-243, ABN-912, SSR150106, MLN-1202 y betaferón.

45 En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- 50 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o la prevención de aterosclerosis,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente rapamicina para la prevención y/o el tratamiento de restenosis
- 55 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente paclitaxel para la prevención y/o el tratamiento de restenosis,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de AChE, preferiblemente Donepezil, para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,
- 60 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con interferones, preferiblemente Aronex, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con interferones, preferiblemente betaferón, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,

65

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con interferones, preferiblemente Rebif, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- 5 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con Copaxona, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de restenosis,
- 10 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con dexametasona para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide,
- 15 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de restenosis, en donde el inhibidor de HMG-Co-A reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 20 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis, en donde el inhibidor de HMG-Co-A reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 25 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide, en donde el inhibidor de HMG-Co-A reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 30 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con anticuerpos de beta amiloide para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en donde el anticuerpo de beta amiloide es Acl-24,
- 35 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con anticuerpos de beta amiloide para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en donde el anticuerpo de beta amiloide es Acl-24,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con anticuerpos de beta amiloide para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en donde el anticuerpo de beta amiloide es Acl-24,
- 40 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de beta secretasa para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en donde el inhibidor de beta secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 45 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de beta secretasa para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en donde el inhibidor de beta secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 50 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de beta secretasa para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en donde el inhibidor de beta secretasa se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 55 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de gamma secretasa para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en donde el inhibidor de gamma secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- 60 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de gamma secretasa para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en donde el inhibidor de gamma secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de cualquiera de los ejemplos 1-44, en combinación con inhibidores de gamma secretasa para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en el síndrome de Down, en donde el inhibidor de gamma secretasa se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124.
- 65

Tal terapia de combinación es en particular útil para EA, EAF, DFD y neurodegeneración en el síndrome de Down así como para aterosclerosis, artritis reumatoide, restenosis y pancreatitis.

5 Tales terapias de combinación podrían producir un efecto terapéutico mejor (menor proliferación así como menor inflamación, un estímulo para proliferación) de lo que se produciría con cualquier agente solo.

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

10 **Composiciones farmacéuticas**

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se puede usar al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes anteriormente mencionados como el/los principio(s) activo(s). El/los principio(s) activo(s) se mezcla estrechamente con un soporte farmacéutico según técnicas de mezcla farmacéutica convencionales, soporte que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en la forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tal como por ejemplo, suspensiones, 20 elixires y soluciones, los soportes y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares; para las preparaciones orales sólidas tal como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos, los soportes y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o recubrimiento entérico por técnicas estándar. Para los parenterales, el soporte habitualmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para conservación.

30 También se pueden preparar soluciones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por forma farmacéutica, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada de té 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 forma farmacéutica, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada de té y similares, desde aproximadamente 0,03 mg hasta 100 mg/kg (preferido 0,1-30 mg/kg) y se pueden dar a una dosis desde aproximadamente 0,1-300 mg/kg al día (preferido 1-50 mg/kg al día) de cada principio activo o combinación de los mismos. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo de la exigencia de los pacientes, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto que se emplea. El uso de bien administración diaria o dosis posperiódica se puede emplear.

40 Preferiblemente estas composiciones están en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o inhaladores líquidos dosificados, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación en depósito para la inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tal como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un soporte farmacéutico, por ejemplo ingredientes de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición 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 preformulación como homogéneas, se quiere decir que el principio activo se dispersa homogéneamente a lo largo de la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas farmacéuticas igualmente 55 eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición preformulación sólida se subdivide después en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg de cada principio activo o combinaciones de los mismos de la presente invención.

60 Los comprimidos o píldoras de las composiciones de la presente invención se pueden recubrir o mezclar de otra manera para proporcionar una forma farmacéutica que da la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interno y uno de dosis externo, estando el último en forma de un sobre encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, 65 tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

- Esta forma líquida en que las composiciones de la presente invención se pueden incorporar para la administración por vía oral o por inyección incluye soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleaginosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.
- La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente aproximadamente de 5 a 50 mg, de cada compuesto, y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionada. Los soportes incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, tintes, y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tal como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (que incluye cada una, formulaciones de liberación inmediata, de liberación regulada en el tiempo, y de liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.
- Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de parches de la piel intradérmicos que conocen bien los expertos en la materia. Al ser administrada en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis, por supuesto, será continua más que intermitente a lo largo de toda la pauta de dosis.
- Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un soporte inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agente colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.
- Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes saborizados adecuados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones o soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.
- Los compuestos o combinaciones de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tal como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar de una gran variedad de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos o combinaciones de la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como soportes individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como soportes de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilón caprolactona, ácido polihidroxibutiérico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.
- Los compuestos o combinaciones de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las combinaciones anteriores y según pautas de dosis establecidas en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos abordados.
- La dosis diaria de los productos puede variar sobre un amplio intervalo desde 0,01 hasta 1.000 mg por mamífero por día. Para la administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan 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 mg de cada principio activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosis desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es desde aproximadamente 1

hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos o combinaciones se pueden administrar en una pauta de 1 a 4 veces al día.

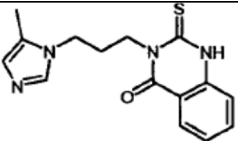
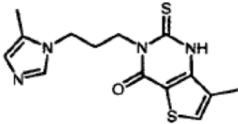
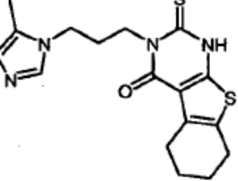
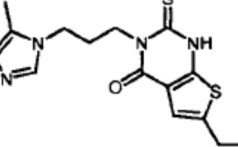
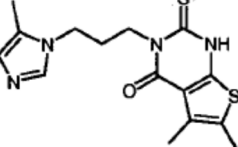
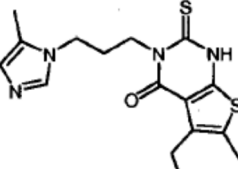
5 La dosis óptima que se va a administrar la pueden determinar fácilmente los expertos en la materia, y variará con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el progreso del estado de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se trata, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, producirán la necesidad de ajustar dosis.

10 En un aspecto más, la invención también proporciona un proceso para preparar 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 soporte farmacéuticamente aceptable.

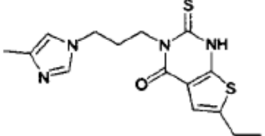
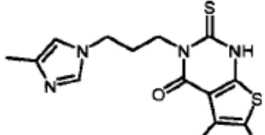
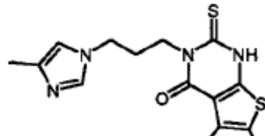
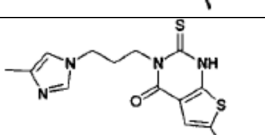
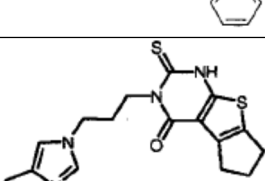
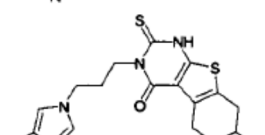
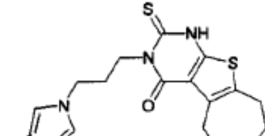
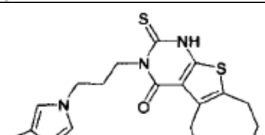
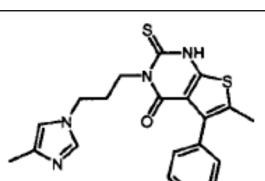
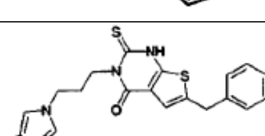
15 Las composiciones están preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria en una cantidad apropiada para la dosis diaria relevante.

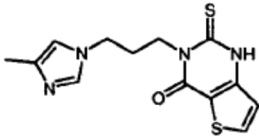
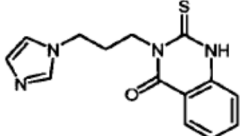
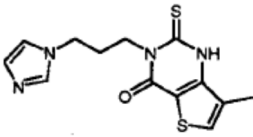
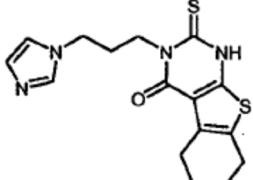
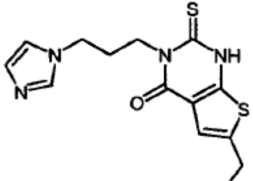
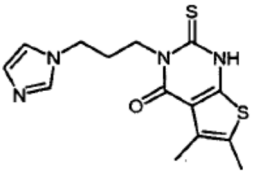
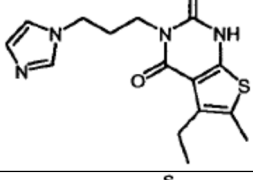
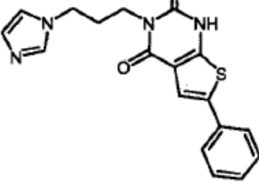
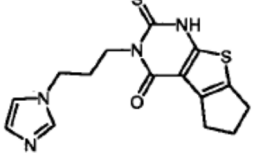
Las dosis adecuadas, incluyendo especialmente dosis unitarias, de los compuestos de la presente invención incluyen las dosis conocidas incluyendo las dosis unitarias para estos compuestos como se describen o se refieren en un texto de referencia tal como las farmacopeas británica y estadounidense, Remington's 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 la misma) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

Ejemplos

Ej.	Nombre	Estructura	MW	[M+H] ⁺ Det	K _i [uM]	Cl ₅₀ [uM]
1	2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxoquinazolin-4(1H)-ona		300,38	301,2	0,0116	0,0923
2	2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona		320,43	321,1	0,113	0,255
3	3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		360,50	361,2	0,0173	0,113
4	6-etil-3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		334,46	335,1	0,025	0,115
5	2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		334,46	335,1	0,0241	0,122
6	5-etil-2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		348,49	349,1	0,0308	0,162

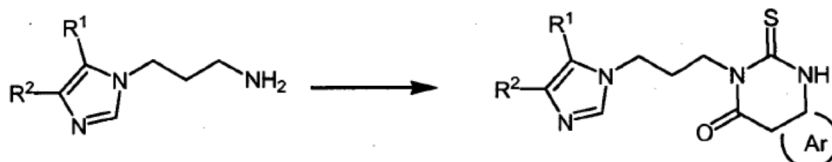
Ej.	Nombre	Estructura	MW	[M+H] ⁺ Det	K _i [uM]	Cl ₅₀ [uM]
7	2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		382,50	383,3	0,0211	0,124
8	3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona		346,47	347,2	0,0217	0,207
9	7-metil-3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		374,53	375,1	0,0435	0,282
10	3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona		374,53	375,1	0,0251	0,132
11	3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8,9,10-octahidrocicloocta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		388,55	389,3	0,0285	0,170
12	2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		396,53	397,3	0,0797	0,434
13	6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		396,53	397,3	0,0189	0,0962
14	2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxoquinazolin-4(1H)-ona		300,37874	301,4	0,229	2,46
15	2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona		320,433	321,1	0,285	3,18
16	3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		360,50	361,2	0,307	3,24

Ej.	Nombre	Estructura	MW	[M+H] ⁺ Det	K _i [uM]	Cl ₅₀ [uM]
17	6-etil-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		334,46	335,0	0,417	1,97
18	2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		334,46	335,1	0,682	3,30
19	5-etil-2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		348,49	349,1	1,24	8,23
20	2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		382,50	383,2	1,47	5,58
21	3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona		346,47	347,2	1,29	6,75
22	7-metil-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		374,53	375,1	0,43	2,32
23	3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona		374,53	375,1	0,964	5,24
24	3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8,9,10-octahidrocicloocta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		388,55	389,2	0,632	2,69
25	2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		396,53	397,3	0,971	9,83
26	6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		396,53	397,3	0,616	5,21

Ej.	Nombre	Estructura	MW	[M+H] ⁺ Det	K _i [uM]	Cl ₅₀ [uM]
27	2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona		306,40	307,1	0,348	2,95
28	2,3-dihidro-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxoquinazolin-4(1H)-ona		286,35	286,9	0,30	
29	2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona		306,40	307,2	0,36	
30	3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		346,47	347,1	0,34	
31	6-etil-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		320,43			
32	2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		320,43			
33	5-etil-2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		334,46	335,1	1,12	11,04
34	2,3-dihidro-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		368,48			
35	3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona		332,444	333,4	0,615	5,85

Ej.	Nombre	Estructura	MW	[M+H] ⁺ Det	K _i [uM]	Cl ₅₀ [uM]
36	7-metil-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		360,50			
37	3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona		360,50			
38	3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8,9,10-octahidrocicloocta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		374,523	375,1	0,90	7,98
39	2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		382,50			
40	6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona		382,50			
41	2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona		306,41	307,2		

Descripción de síntesis general



5

5: R¹ = Me R² = H
 9: R¹ = H R² = Me
 R¹ = R² = H

Ejemplo 1-13, 41: R¹ = Me R² = H
 Ejemplo 14-27: R¹ = H R² = Me
 Ejemplo 28-33: R¹ = R² = H

10 2,3-dihidro-3-(3-(metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxopirimidin-4(1H)-ona (ejemplo 1-27, 41)

Se disolvieron **5** o **9** (1,43 mmol, 1 eq.) y el correspondiente isotiocianato (1,43 mmol, 1 eq) en EtOH anhídrido (20 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de eliminar el solvente, los productos se purificaron por medio de cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

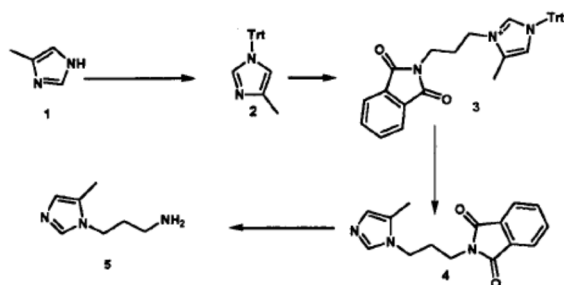
5 2,3-dihidro-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxopirimidin-4(1H)-ona (ejemplo 28-40)

Se disolvieron 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (4,0 mmol, 1 eq.) y el correspondiente isotiocianato (4,0 mmol, 1 eq.) en EtOH anhídrido (20 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de eliminar el solvente, los productos se purificaron por medio de cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

10

Descripción detallada de la síntesis

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



15

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

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

20

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

Se disolvió 4-metil-1H-imidazol (**1**) (36,53 mmol, 1 eq) en 120 ml de dimetilformamida, se añadieron trietilamina (73,06 mmol, 2 eq) y clorotrifetilmetano (40,1 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó durante 3,5 horas. El precipitado se filtró y se lavó por medio de dimetilformamida (2x50 ml) y agua (2x50 ml) heladas. Después de la eliminación del solvente el producto restante se secó sobre P_4O_{10} .
Rendimiento: 10,65 g (98,2%). El producto se usó con purificación adicional.

25

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

30

Se resuspendió 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). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. El solvente orgánico se eliminó.

La purificación se hizo por cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.
Rendimiento: 10,65 (63,44%).

35

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

Se disolvió bromuro de 1-tritil-3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-1,4-dimetil-1H-imidazol-3-ilo (es decir, 7,86 mmol) en una solución agitada que contenía metanol (20 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. Después de eso se eliminó el solvente mediante presión reducida y el aceite restante se purificó por cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.
Rendimiento: 2,05 g (97,0%).

45

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

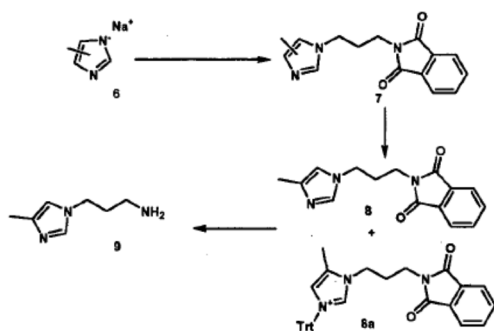
Se disolvieron 2-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (es decir, 8,92 mmol, 1 eq) e hidracina monohidrato (17,84 mmol, 2 eq) en EtOH anhídrido (50 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche, a continuación la mezcla se concentró hasta un volumen de 25 ml. Después de eso se añadió ácido clorhídrico (conc. 55 ml) y la mezcla se calentó hasta 50°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró. El filtrado se enfrió a 0°C y se añadió NaOH sólido hasta que se alcanzó un valor final de pH de 10-12. La solución acuosa se extrajo por medio de CHCl_3 (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó. El producto final se purificó mediante cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.
Rendimiento: 0,74 g (60%), aceite viscoso.

55

Rendimiento a lo largo de todos los pasos: 36,3%

¹H-RMN (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-MS m/z: 140,3 (M+H)⁺, 279,4 (2M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm) tr: tiempo muerto (100%)

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



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

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

Se disolvieron 4-metil-1H-imidazol (6) (36,53 mmol, 1 eq) e hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 36,53 mmol, 1,0 eq) en 80 ml de dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que la formación de gas hidrógeno acabó. Se añadió 2-(3-bromopropil)isoindolin-1,3-diona (34,70 mmol, 0,95 eq) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo restante se purificó mediante cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl₃/MeOH.

Rendimiento: 6,1 g (62,0%) de una mezcla de 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

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

Se disolvieron 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 minutos y 1,5 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el sólido restante se purificó mediante cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl₃/MeOH.

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

3-(4-metil-1H-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) e hidracina monohidrato (6,84 mmol, 2 eq) en 20 ml de etanol y la mezcla se agitó durante 12 horas a reflujo. La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche, a continuación la mezcla se concentró hasta un volumen de 25 ml. Después de eso se añadió ácido clorhídrico (conc. 55 ml) y la mezcla se calentó hasta 50°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. El precipitado formado se filtró. El filtrado se enfrió a 0°C y se añadió NaOH sólido hasta que se alcanzó un valor final de pH de 10-12. La solución acuosa se extrajo por medio de CHCl₃ (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó. El producto final se purificó mediante cromatografía rápida usando gel de sílice y un gradiente de CHCl₃/MeOH que contenía amoniaco acuoso (2% v/v).

Rendimiento: 0,31 g (65,1%).
¹H-RMN (CDCl₃, 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-MS m/z: 140,3 (M+H)⁺, 279,4 (2M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm) tr: tiempo muerto (100%)

Método de HPLC semipreparativa

El sistema consistía en un dispositivo Merck-Hitachi Alpha Crom Varian PrepStar (modelo LaChrom218) equipado con una columna semipreparativa SP250/21 Luna® 100-170μ C18(2) 100A (Phenomenex, longitud: 250 mm, diámetro: 21,2 mm). Los compuestos se purificaron usando un gradiente a una velocidad de flujo de 6 21 ml/min; por

lo cual el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, ambos contenían ácido trifluoroacético al 0,104% (v/v) aplicando el siguiente gradiente: 0 min - 4032 min 4020 -95% (A).

Síntesis de ejemplos

5

Ejemplo 1: 2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxoquinazolin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianatobenzoato de metilo (0,276 g, 1,43 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) (0,198 g, 1,43 mmol) como se ha descrito anteriormente.

10

Rendimiento: 0,35 g (81,5%). pf: °C; ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 2,04-2,10 (m; 2H); 2,14 (s; 3H); 3,94-3,97 (m; 2H); 4,37-4,40 (m; 2H); 6,59 (s; H); 7,29-7,37 (br m; 2H); 7,55 (s; H); 7,69-7,73 (m; H); 7,93-7,94 (m; H); 12,91 (s; H); MS: m/z 301,2 (M+H)⁺; 219,4 (M-C₄H₅N₂)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 10,53 min (100%)

15

Ejemplo 2: 2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 3-isotiocianatotieno-2-carboxilato de metilo (0,285 g, 1,43 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) (0,198 g, 1,43 mmol) como se ha descrito anteriormente.

20

Rendimiento: 0,34 g (74,3%). pf: °C; ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,49 (s; 3H); 2,53 (s 3H); 2,60-2,64 (m; 2H); 4,45-4,49 (m; 2H); 4,80-4,84 (m; 2H); 7,28 (s; H); 7,71 (s; H); 8,80 (s; H); MS: m/z 321,1 (M+H)⁺; 239,2 (M-C₄H₅N₂)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 10,53 min (100%)

25

Ejemplo 3: 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]-benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7-tetrahidro-2-isotiocianatobenzo[b]tieno-3-carboxilato de etilo (0,175 g, 0,66 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) (0,09 g, 0,66 mmol) como se ha descrito anteriormente.

30

Rendimiento: 0,20 g (84,8%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,85-2,05 (br m; 4H); 2,49 (s 3H); 2,52-2,54 (m; 2H); 2,78-2,80 (m; 2H); 2,95-3,00 (m; 2H); 4,00-4,10 (m; 2H); 4,70-4,80 (m; 2H); 7,23 (s; 2H); 8,73 (s; H); MS: m/z 361,2 (M+H)⁺; 279,1 (M-C₄H₅N₂)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 14,75 min (100%)

35

Ejemplo 4: 6-etil-3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 5-etil-2-isotiocianatotieno-3-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,44 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) (0,06 g, 0,44 mmol) como se ha descrito anteriormente.

40

Rendimiento: 0,1 g (66,0%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,37-1,41 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,54-2,58 (m, 2H); 2,88-2,94 (m, 2H); 4,40-4,44 (m, 2H); 4,72-4,76 (m, 2H); 7,10 (s, H); 7,23 (s, H); 8,77 (s; H); MS: m/z 335,1 (M+H)⁺; 253,3 (M-C₄H₅N₂)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 12,08 min (99,6%)

45

Ejemplo 5: 2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-4,5-dimetiltieno-3-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,44 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) (0,06 g, 0,44 mmol) como se ha descrito anteriormente.

50

Rendimiento: 0,07 g (47,6%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,43 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,55-2,59 (m, 2H); 4,43-4,47 (m, 2H); 4,72-4,76 (m, 2H); 7,24 (s, H); 8,74 (s, H); MS: m/z 335,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 12,80 min (100%)

55

Ejemplo 6: 5-etil-2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 4-etil-2-isotiocianato-5-metiltieno-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,41 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) (0,058 g, 0,41 mmol) como se ha descrito anteriormente.

60

Rendimiento: 0,10 g (69,4%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,20 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 2,50-2,56 (m, 2H); 2,85-2,95 (m, 2H); 4,35-4,45 (m, 2H); 4,73-4,79 (m, 2H); 7,23 (s, H); 8,73 (s, H); MS: m/z 349,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 14,00 min (96,8%)

65

Ejemplo 7: 2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-5-feniltieno-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,36 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) (0,051 g, 0,36 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,07 g (50,4%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,73 (s, 3H); 2,80-2,85 (m, 2H); 4,65-4,70 (m, 2H); 4,95-5,05 (m, 2H); 7,48 (s, H); 7,62-7,75 (br m, 3H); 7,79-7,83 (m, 3H); 9,04 (s, H); MS: m/z 383,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 15,73 min (98,6%)

5 **Ejemplo 8: 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona**

10 El compuesto se sintetizó empezando de 5,6-dihidro-2-isotiocianato-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,42 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**) (0,058 g, 0,42 mmol) como se ha descrito anteriormente.

15 Rendimiento: 0,09 g (58,7%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,49 (s, 3H); 2,55-2,68 (br m, 4H); 2,93-3,15 (br m, 4H); 4,39-4,45 (m, 2H); 4,75-4,80 (m, 2H); 7,23 (s, H); 8,75 (s, 1H); MS: m/z 347,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 13,01 min (100%)

Ejemplo 9: 7-metil-3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

20 El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7-tetrahidro-2-isotiocianato-6-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,37 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**) (0,052 g, 0,37 mmol) como se ha descrito anteriormente.

25 Rendimiento: 0,13 g (89,3%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,60-1,61 (d, 3H); 1,97 (s, H); 2,47-2,50 (m, 2H); 2,81-2,88 (br m, 4H); 2,94 (s, 3H); 2,96-3,05 (m, 2H); 3,29-3,32 (m, 2H); 3,56-3,60 (m, 2H); 4,86-4,90 (m, 2H); 5,15-5,19 (m, 2H); 7,68 (s, H); 9,18 (s, H); MS: m/z 375,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 16,85 min (96,1%)

Ejemplo 10: 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

30 El compuesto se sintetizó empezando de 5,6,7,8-tetrahidro-2-isotiocianato-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,37 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**) (0,052 g, 0,37 mmol) como se ha descrito anteriormente.

35 Rendimiento: 0,12 g (85,7%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,73-1,78 (br m, 4H); 1,95-1,99 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,50-2,57 (m, 2H); 2,85-2,88 (m, 2H); 3,19-3,25 (m, 2H); 4,38-4,42 (m, 2H); 4,68-4,74 (m, 2H); 7,23 (s, 2H); 8,74 (s, 1H); MS: m/z 375,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 16,40 min (100%)

Ejemplo 11: 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8,9,10-octahidrocicloocta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

40 El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7,8,9-hexahidro-2-isotiocianatocicloocta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,10, 0,36 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**) (0,049 g, 0,36 mmol) como se ha descrito anteriormente.

45 Rendimiento: 0,11 g (76,2%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,40-1,45 (m, 2H); 1,52-1,61 (m, 2H); 1,74-1,78 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,53-2,57 (m, 2H); 2,89-2,93 (m, 2H); 3,06-3,14 (m, 2H); 4,41-4,45 (m, 2H); 4,71-4,75 (m, 2H); 7,24 (s, H); 8,73 (s, H); MS: m/z 389,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 17,65 min (93,1%)

Ejemplo 12: 2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

50 El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-5-metil-4-feniltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,35 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**) (0,048 g, 0,35 mmol) como se ha descrito anteriormente.

55 Rendimiento: 0,12 g (84,1%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,33 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,46-2,50 (m, 2H); 4,33-4,37 (m, 2H); 4,63-4,68 (m, 2H); 7,20 (s, H); 7,24-7,27 (br m, 3H); 7,45 (s, 3H); 8,66 (s, H); MS: m/z 397,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 16,16 min (100%)

Ejemplo 13: 6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

60 El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-5-benciltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,10 g, 0,35 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**) (0,048 g, 0,35 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,09 g (65,8%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,47 (s, 3H); 2,53-2,56 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,39-4,42 (m, 2H); 4,70-4,74 (m, 2H); 7,07 (s, H); 7,23-7,34 (br m, 6H); 8,76 (s, H); MS: m/z 397,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 16,21 min (100%)

5 **Ejemplo 14: 2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxoquinazolin-4(1H)-ona**

El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianatobenzoato de metilo (0,093 g, 0,48 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (9) (0,067 g, 0,48 mmol) como se ha descrito anteriormente.

10 Rendimiento: 0,11 (72,9%). MS: m/z 301,4 HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,47 min (97,2%)

Ejemplo 15: 2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxo-tieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona

15 El compuesto se sintetizó empezando de 3-isotiocianato-4-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo metilo (0,107 g, 0,5 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (9) (0,070 g, 0,5 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,10 (62,2%). ¹H-RMN (TFA-d, 400 MHz): δ 2,35 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,49-2,53 (m, 2H); 4,33-4,37 (m, 2H); 4,65-4,69 (m, 2H); 7,15 (s, H); 7,58 (s, H); 8,54 (s, H); MS: m/z 321,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 8,42 min (96,4%)

20 **Ejemplo 16: 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

25 El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7-tetrahidro-2-isotiocianatobenzo[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,109 g, 0,43 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (9) (0,060 g, 0,43 mmol) como se ha descrito anteriormente.

30 Rendimiento: 0,12 (74,4%). ¹H-RMN (CD3COOD, 400 MHz): δ 1,80-1,88 (br m, 4H); 2,36 (s, 3H); 2,46-2,50 (br m, 2H); 2,71 (br s, 2H); 2,86 (br s, 2H); 4,34-4,37 (m, sH); 4,59-4,63 (m, 2H); 7,15 (s, H); 8,52 (s, H); 8,61 (s, H). MS: m/z 361,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 11,16 min + 11,51 min (99,4%)

Ejemplo 17: 6-etil-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

35 El compuesto se sintetizó empezando de 5-etil-2-isotiocianatotiofeno-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,44 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (9) (0,061 g, 0,44 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,12 (79,5%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,31-1,34 (m, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,51 (br s, 2H); 2,83-2,85 (m, 2H); 4,34-4,36 (m, 2H); 4,63-4,65 (m, 2H); 7,02 (s, H); 7,15 (s, 2H); 8,59 (s, H); MS: m/z 335,0 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 9,38 min (95,9%)

40 **Ejemplo 18: 2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

45 El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,44 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (9) (0,061 g, 0,44 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,11 (77,3%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,34 (s, 3H); 2,36 (s, 6H); 2,46-2,48 (m, 2H); 4,34-4,38 (m, 2H); 4,60-4,62 (m, 2H); 7,15 (s, 2H); 8,53 (s, H); MS: m/z 335,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 10,16 min (95,6%).

50 **Ejemplo 19: 2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

El compuesto se sintetizó empezando de 4-etil-2-isotiocianato-5-metil-tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,110 g, 0,46 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (9) (0,063 g, 0,46 mmol) como se ha descrito anteriormente.

55 Rendimiento: 0,13 (80,4%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,10-1,14 (m, 3H); 2,36 (s, 6H); 2,47-2,49 (m, 2H); 2,85-2,87 (m, 2H); 4,34-4,38 (m, 2H); 4,61-4,64 (m, 2H); 7,16 (s, 2H); 8,54 (s, H); MS: m/z 349,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 13,81 min (100%)

Ejemplo 20: 2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

60 El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-5-feniltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,107, 0,39 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (9) (0,054 g, 0,39 mmol) como se ha descrito anteriormente.

65 Rendimiento: 0,11 (76,9%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,36 (s, 3H); 2,50-2,53 (m, 2H); 2,85-2,87 (m, 2H); 4,34-4,38 (m, 2H); 4,64-4,67 (m, 2H); 7,16 (s, H); 7,34-7,36 (m, 3H); 7,48-7,52 (m, 3H); 8,54 (s, H); MS: m/z 383,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 15,56 min (100%)

Ejemplo 21: 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 5,6-dihidro-2-isotiocianato-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,42 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**9**) (0,058 g, 0,42 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,11 g (76,9%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,37 (s, 3H); 2,51-2,55(br m, 4H); 2,94-2,99 (br m, 4H); 4,36-4,40 (m, 2H); 4,61-4,65 (m, 2H); 7,17 (s, H); 8,55 (s, H); MS: m/z 347,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 9,86 min (96,5%)

Ejemplo 22: 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7-tetrahidro-2-isotiocianato-6-metilbenzo[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,099 g, 0,37 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**9**) (0,051 g, 0,37 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,10 g (75,7%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,06-1,08 (m, 3H); 1,91-1,94 (m, 2H); 2,27-2,31 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,45-2,49 (m, 2H); 2,74-2,78 (m, 2H); 3,01-3,05 (m, H); 4,32-4,36 (m, 2H); 4,58-4,62 (m, 2H); 7,15 (s, H); 8,52 (s, H); MS: m/z 375,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 12,63 min (96,5%)

Ejemplo 23: 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 5,6,7,8-tetrahidro-2-isotiocianato-4H-ciclohepta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,111 g, 0,42 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**9**) (0,058 g, 0,42 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,12 g (75,2%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,65-1,71 (br m, 4H); 1,87-1,91 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,45-2,49 (m, 2H); 2,78-2,81 (m, 2H); 3,11-3,15 (m, 2H); 4,36-4,39 (m, 2H); 4,60-4,64 (m, 2H); 7,15 (s, H); 8,53 (s, H); MS: m/z 375,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 16,21 min (100%)

Ejemplo 24: 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7,8,9-hexahidro-2-isotiocianatocicloocta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,36 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**9**) (0,049 g, 0,36 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,10 g (76,1%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 1,31-1,35 (m, 2H); 1,44-1,49 (m, 2H); 1,63-1,69 (m, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,45-2,50 (m, 2H); 2,81-2,85 (m, 2H); 2,98-3,05 (m, 2H); 4,33-4,39 (m, 2H); 4,60-4,64 (m, 2H); 7,15 (s, H); 8,52 (s, H); MS: m/z 389,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 13,05 min (96,5%)

Ejemplo 25: 2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-5-metil-4-feniltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,35 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**9**) (0,048 g, 0,35 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,11 g (78,3%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,25 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,39-2,43 (m, 2H); 4,26-4,31 (m, 2H); 4,53-4,59 (m, 2H); 7,09 (s, H); 7,15-7,18 (m, 2H); 7,37 (s, 3H); 8,46 (s, H); MS: m/z 397,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 12,19 min (95,7%)

Ejemplo 26: 6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianato-5-benciltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,102 g, 0,35 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,049 g, 0,35 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,11 g (82,2%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,35 (s, 3H); 2,46-2,49 (m, 2H); 4,07 (s, 2H); 4,32-4,35 (m, 2H); 4,60-4,63 (m, 2H); 6,98 (s, H); 7,13-7,28 (br m, 6H); 8,55 (s, H); MS: m/z 397,3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 11,92 min (99,5%)

Ejemplo 27: 2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 3-isotiocianatotiofeno-2-carboxilato de metilo (0,107 g, 0,53 mmol) y 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**9**) (0,075 g, 0,53 mmol) como se ha descrito anteriormente.

5 Rendimiento: 0,10 g (67,7%). ¹H-RMN (CD₃COOD, 400 MHz): δ 2,36 (s, 3H); 2,50-2,53 (m, 2H); 4,34-4,38 (m, 2H); 4,64-4,68 (m, 2H); 7,06-7,07 (m, H); 7,15 (s, H); 7,95-7,97 (m, H); 8,57 (s, H); 8,69 (s, H). MS: m/z 307,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 7,66 min 7,87 min (98,7%)

Ejemplo 28: 2,3-dihidro-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxoquinazolin-4(1H)-ona

10 El compuesto se sintetizó empezando de 2-isotiocianatobenzoato de metilo (0,773 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**9**) (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito anteriormente.

15 Rendimiento: 0,40 g (35,1%); pf: oleaginoso a temperatura ambiente; ¹H-RMN: δ 2,10-2,17 (m, 2H); 4,07-4,08 (m, 2H); 4,38-4,41 (m, 2H); 6,86 (s, H); 7,18 (s, H); 7,29-7,37 (br m, 2H); 7,64 (s, H); 7,70-7,73 (m, H); 7,93-7,95 (m, H); MS m/z 286,9 (M+H)⁺; 219,4 ([M-C₃H₃N₂]⁺); ESI-FTICR-MS: m/z 287,09591 ([M+H]⁺). calc. para C₁₄H₁₅ON₄S₂⁺ 287,09611; HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 18,11 min (99,3%).

Ejemplo 29: 2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxo-tieno-[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona

20 El compuesto se sintetizó empezando de 3-isotiocianato-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (0,853 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito anteriormente.

25 Rendimiento: 0,18 g (18,4%); pf: 225,0-227,0°C; ¹H-RMN: δ 2,12-2,17 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 4,04-4,07 (m, 2H); 4,38-4,41 (m, 2H); 6,89 (s, H); 7,20 (s, H); 7,69s, H); 7,76 (s, H); MS m/z 307,2 (M+H)⁺; 239,1 ([M-C₃H₃N₂]⁺); ESI-FTICR-MS: m/z 307,06802 ([M+H]⁺). calc. para C₁₃H₁₅ON₄S₂⁺ 307,06818; HPLC (λ = 214 nm, [A]): tr 18,59 min (94,8%).

Ejemplo 30: 3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

30 El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7-tetrahidro-2-isotiocianatobenzo[b]tiofeno-3-carboxilato de etilo (1,09 g, 4,0 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,5 g, 4,0 mmol) como se ha descrito anteriormente.

35 Rendimiento: 0,19 g (13,7%); pf: 118,0-120,0°C; ¹H-RMN: δ 1,71-1,74 (br m, 4H); 2,09-2,13 (m, 2H); 2,62 (s, 2H); 2,75 (2H); 4,04-4,07 (m, 2H); 4,31-4,34 (m, 2H); 6,93 (s, H); 7,24 (s, H); 7,78 (s, H); 8,28 (s, H); MS m/z 347,1 (M+H)⁺; 279,4 ([M-C₃H₃N₂]⁺); ESI-FTICR-MS: m/z 347,09949 ([M+H]⁺). calc. para C₁₆H₁₉ON₄S₂⁺ 347,09948; (λ = 214 nm, [A]): tr 23,07 min (95,1%).

Ejemplo 31: 6-etil-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

Ejemplo 32: 2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

40 **Ejemplo 33: 5-etil-2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

45 El compuesto se sintetizó empezando de 4-etil-2-isotiocianato-5-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,010 g, 0,04 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,005 g, 0,04 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,009 g (67,3%). MS m/z 335,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 10,79 min (96,0%).

Ejemplo 34: 2,3-dihidro-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

50 **Ejemplo 35: 3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona**

55 El compuesto se sintetizó empezando de 5,6-dihidro-2-isotiocianato-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,018 g, 0,08 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,009 g, 0,08 mmol) como se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,025 g (94,0%). MS m/z 333,4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 9,88 min (99,9%).

Ejemplo 36: 7-metil-3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

60 **Ejemplo 37: 3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona**

65 **Ejemplo 38: 3-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8,9,10-octahidrocicloocta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

El compuesto se sintetizó empezando de 4,5,6,7,8,9-hexahidro-2-isotiocianatocicloocta[b]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,004 g, 0,01 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0,002 g, 0,01 mmol) como se ha descrito anteriormente.

5 Rendimiento: 0,004 g (75,2%). MS m/z 375,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): tr 12,70 min (98,7%).

Ejemplo 39: 2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

Ejemplo 40: 6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

10

Ejemplo 41: 2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno-[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona

El compuesto se sintetizó empezando de 3-isotiocianatotiofeno-2-carboxilato de metilo (0,22 g, 1,08 mmol) y 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (**5**) (0,15 g, 1,08 mmol) como se ha descrito anteriormente.

15

Rendimiento: 0,25 g (75,0%). ¹H-RMN (TFA-d): δ 2,49 (s, 3H); 2,56-2,60 (m, 2H); 4,41-4,45 (m, 2H); 4,74-4,78 (m, 2H); 7,16-7,17 (m, 2H); 7,24 (s, H); 8,05-8,06 (m, H); 8,76 (s, H); MS: m/z 307,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]): tr 9,04 min (100%)

20

Cribado de actividad

Ensayos fluorométricos

25

Todas las medidas se realizaron con un lector BioAssay HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30°C. La actividad QC se evaluó fluorométricamente usando H-Gln- β NA. Las muestras consistían en sustrato fluorogénico 0,2 mM, piroglutamil aminopeptidasa 0,25 U (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) en Tris/HCl 0,2 mM, pH 8,0 que contenía EDTA 20 mM y una 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 QC se determinó a partir de una curva patrón de β -naftilamina en las condiciones del ensayo. Se define una unidad 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 en las condiciones descritas.

30

35

En un segundo ensayo fluorométrico, la actividad QC se determinó usando H-Gln-AMC como sustrato. Las reacciones se llevaron a cabo a 30°C utilizando el lector para microplacas NOVOSTar (BMG Labtechnologies). Las muestras consistían en concentraciones variables del sustrato fluorogénico, piroglutamil aminopeptidasa 0,1 U (Qiagen) en Tris/HCl 0,05 M, 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 QC se determinó a partir de una curva patrón de 7-amino-4-metilcumarina en las condiciones del ensayo. Los datos cinéticos se evaluaron usando el software GraFit.

40

Ensayo espectrofotométrico de QC

45

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

50

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

55

Ensayo de inhibidor

60

Para probar el inhibidor, la composición de muestra era la misma que la descrita anteriormente, excepto el putativo compuesto inhibidor añadido. Para una prueba rápida de la inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM de inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1 K_M . Para investigaciones detalladas de la inhibición y la determinación de valores de K_i , se investigó primero la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En cada caso, no hubo influencia en ninguna enzima detectada, lo que permite de esta manera la determinación precisa de la inhibición de QC. La constante inhibidora se evaluó ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para inhibición competitiva usando el software GraFit.

65

Métodos analíticos

El sistema de HPLC analítico consistía en un dispositivo de Merck-Hitachi (modelo LaChrom®) que utiliza una columna analítica Li-Chrospher® 100 RP 18 (5 µm) (longitud: 125 mm, diámetro: 4 mm), y un detector de haz de diodo (DAD) con $\lambda = 214$ nm como la longitud de onda indicadora. Los compuestos se analizaron usando un gradiente a una velocidad de flujo de 1 ml/min; según lo cual el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, ambos contenían ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v), aplicando el siguiente gradiente: Método [A]: 0 min - 5 min → 5% (A), 5 min - 17 min → 5-15% (A), 15 min - 27 min → 15-95% (A), 27 min - 30 min → 95% (A). Método [B]: 0 min - 15 min → 5-50% (A), 15 min - 20 min → 50-95% (A), 20 min - 23 min → 95% (A). Método [C]: 0 min - 20 min → 5-60% (A), 20 min - 25 min → 60-95% (A), 25 min - 30 min → 95% (A). Las purezas de todos los compuestos descritos se determinaron por el porcentaje de área de pico a 214 nm.

Los espectros de masa ESI se obtuvieron con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando el modo de ionización positiva.

Los espectros de masa ESI de ión positivo a alta resolución se obtuvieron de un espectrómetro de masa de resonancia de ciclotrón de ion por transformada de Fourier Bruker Apex III 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EE UU) equipado con una célula Infinity™, un imán superconductor 7.0 Tesla (Bruker, Karlsruhe, Alemania), una guía de ion hexapolo solo RF y una fuente de iones de electroespray externa (API Apollo, voltajes; placa final, -3,700V; capilar, -4,400V; salida capilar, 100 V, succionador 1,15 V; succionador 2,6 V). Se usó nitrógeno como gas de secado a 150°C. Las soluciones de muestra se introdujeron continuamente a través de una bomba de jeringa con una velocidad de flujo de 120 µl h⁻¹. Todos los datos se adquirieron con puntos de datos de 256 k y cero llenado a 1024 k con media de 32 barridos.

Los puntos de fusión se detectaron utilizando un dispositivo de puntos de fusión Kofler. No están corregidos. Los espectros de ¹H RMN (500 MHz) se registraron en un BRUKER AC 500. El solvente era DMSO-D₆, a menos que se especifique de otra manera. Los cambios químicos se expresan como partes por millón (ppm) bajados de tetrametilsilano. Los patrones de separación se han designado como sigue: s (singulete), d (doblete), dd (doblete de doblete), t (triplete), m (multiplete) y br (señal ancha).

30 **Espectrometría de masas MALDI-TOF**

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

Para la prueba a largo plazo de ciclación de Glu¹, se incubaron péptidos derivados de Aβ en 100 µl de tampón acetato de sodio 0,1 M, pH 5,2 o tampón Bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30°C. Los péptidos se aplicaron en concentraciones de [Aβ(3-11)a] 0,5 mM o [Aβ(3-21)a] 0,15 mM, y se añade QC 0,2 U todas las 24 horas. En el caso de Aβ(3-21)a, los ensayos contenían DMSO al 1%. A diferentes tiempos, se retiran muestras del tubo de ensayo, se extraen los péptidos usando ZipTips (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclan con la solución matriz (1:1, v/v) y posteriormente se registra el espectro de masas. Los controles negativos o bien no contienen QC o enzima inactivada por calor. Para los estudios de inhibidores la composición de la muestra era la misma que se ha descrito anteriormente, con la excepción del compuesto inhibidor añadido (5 mM o 2 mM de un compuesto de prueba de la invención).

Los primeros inhibidores de QC se divulgaron en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. No hay otros inhibidores de QC potentes conocidos en la técnica. Lo mismo es válido 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 menores efectos secundarios, tienen mejor formulación y propiedades de estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, están más biodisponibles, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y 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 del estado de la técnica.

A lo largo de toda la especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra 'comprender', y variaciones tales como 'comprende' o 'que comprende', implican la inclusión de número entero, paso, grupo de números enteros o grupo de pasos indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero, paso, grupo de números enteros o grupo de pasos.

La invención abarca todas las combinaciones de grupos y formas de realización de grupos preferidos y más preferidos enumerados anteriormente.

Lista de secuencias

- 5 <110> Probiodrug AG
- <120> Inhibidores novedosos de glutaminil ciclasa
- 10 <150> US 60/912.540
<151> 18-04-2007
- <160> 20
- 15 <170> PatentIn versión 3.4
- <210> 1
<211> 42
<212> PRT
- 20 <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
- 25 <210> 2
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens
- 30 <400> 2
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15
Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30
Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
35 40
- 35 <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
- 40 <210> 4

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

5 <400> 4
 Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
 1 5 10 15
 Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
 20 25 30
 Met Val Gly Gly Val Val
 35

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

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 5
 Gln Gly Pro Trp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp
 1 5 10 15

Phe

20
 <210> 6
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 6
 Gln Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu
 1 5 10

30
 <210> 7
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> AMIDACIÓN

40 <400> 7
 Gln His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
 1 5 10

45
 <210> 8
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

ES 2 478 673 T3

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
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Pro Asp Ser Val Ser Ile Pro Ile Thr Cys Cys Phe Asn Val Ile
 1 5 10 15
 Asn Arg Lys Ile Pro Ile Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Thr Arg Ile Thr
 20 25 30
 Asn Ile Gln Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Arg Gly
 35 40 45
 Lys Glu Val Cys Ala Asp Pro Lys Glu Arg Trp Val Arg Asp Ser Met
 50 55 60
 Lys His Leu Asp Gln Ile Phe Gln Asn Leu Lys Pro
 65 70 75

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

15 <400> 10

ES 2 478 673 T3

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
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11
Gln Val Gly Thr Asn Lys Glu Leu Cys Cys Leu Val Tyr Thr Ser Trp
1 5 10 15

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

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

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

Lys Leu Asn Ala
65

10 <210> 12
<211> 373
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <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

<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

 10 <210> 14
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <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

 20 <210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 15
 Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
 1 5 10

 25 <210> 16
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <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

 35 <210> 16
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 478 673 T3

<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

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

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15 <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

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

25 <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

30 <211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <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

40 <210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

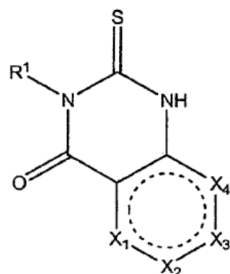
5

<400> 20

Gln Tyr Asn Ala Asp
1 5

REIVINDICACIONES

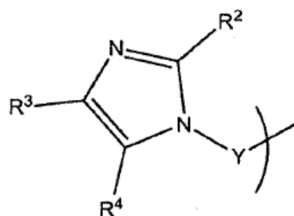
1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

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

R¹ representa



en donde Y representa una cadena alqueno de C₂₋₅, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituida con dos sustituyentes alqueno en la misma posición en donde los dos sustituyentes alqueno se unen entre sí para formar un grupo espirocicloalquilo de C₃₋₅ y

R², R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo de C₁₋₂, pero en donde R², R³ y R⁴ no representan todos H; y

cada uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ independientemente representan C, N, O o S; o

X₄ puede representar un enlace; y

X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo de C₆₋₁₂ o heteroarilo de C₅₋₁₂;

siempre que no más de dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ representen un heteroátomo; y

el anillo arilo de C₆₋₁₂ o heteroarilo de C₅₋₁₂ formado por X₁, X₂, X₃ y X₄ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₆, halógeno, alcoxi de C₁₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₂, fenilo, heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico, -alquilo de C₁₋₄-fenilo, -alquilo de C₁₋₄- (heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico) y/o uno o más sustituyentes seleccionados de alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, tioalquilo de C₁₋₆, -SO₂-alquilo de C₁₋₄, -O-cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo de C₃₋₈, alquinoxilo de C₃₋₆, alquinoxilo de C₃₋₆, -C(O)-alquilo de C₁₋₆, -C(O)O-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, -NHmetilo), -N(alquilo de C₁₋₄)(alquilo de C₁₋₄), -C(O)N(alquilo de C₁₋₄)(alquilo de C₁₋₄), C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo de C₁₋₄), -SOalquilo de C₁₋₄ y -SOcicloalquilo de C₃₋₆;

anillos fenilo o heteroarilo de C₅₋₁₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, y halógeno;

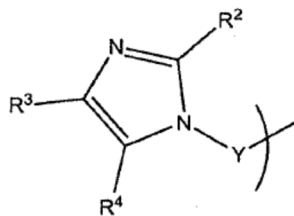
y carbociclilo de C₃₋₁₂ que puede estar opcionalmente sustituido por metilo u oxo;

y/o

dos átomos vecinos seleccionados de X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden estar unidos por una cadena alqueno de C₃₋₆, en donde la cadena alqueno puede estar opcionalmente sustituida por metilo u oxo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde:

R¹ representa



5

en donde Y representa una cadena alquileo de C₂₋₅, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos grupos metilo o puede estar opcionalmente sustituida con dos sustituyentes alquileo en la misma posición en donde los dos sustituyentes alquileo se unen entre sí para formar un grupo espirocicloalquilo de C₃₋₅ y

10

R², R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo de C₁₋₂, pero en donde R², R³ y R⁴ no representan todos H; y

15

cada uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ independientemente representan C, N, O o S; o

X₄ puede representar un enlace; y

20

X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillos arilo de C₆₋₁₂ o heteroarilo de C₅₋₁₂;

siempre que no más de dos de X₁, X₂, X₃ y X₄ representen un heteroátomo; y

25

el anillo arilo de C₆₋₁₂ o heteroarilo de C₅₋₁₂ formado por X₁, X₂, X₃ y X₄ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₆, halógeno, alcoxi de C₁₋₆, carbociclilo de C₃₋₁₂, fenilo, heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico, -alquilo de C₁₋₄-fenilo, -alquilo de C₁₋₄-(heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico);

30

anillos fenilo o heteroarilo de C₅₋₁₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, y halógeno;

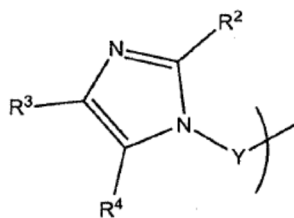
y carbociclilo de C₃₋₁₂ que puede estar opcionalmente sustituido por metilo;

y/o

35

dos átomos vecinos seleccionados de X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden estar unidos por una cadena alquileo de C₃₋₆, en donde la cadena alquileo puede estar opcionalmente sustituida por metilo u oxo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R¹ representa



40

y en donde Y, R², R³ y R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1.

4. El compuesto según la reivindicación 3 en donde

45

R² representa H,
R³ representa H, y
R⁴ representa metilo.

5. El compuesto según la reivindicación 3 en donde

50

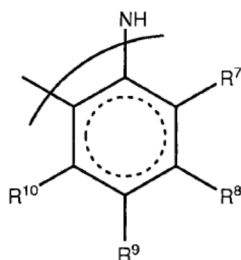
R² representa H,
R³ representa metilo, y

R⁴ representa H.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en donde Y representa una cadena alqueno de C₂₋₅ sin sustituir.

7. El compuesto según la reivindicación 6 en donde Y representa -(CH₂)₃- o -(CH₂)₄-.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un anillo opcionalmente fenilo, y el anillo fenilo puede estar representado por:



en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se definen por los grupos sustituyentes a los que se hace referencia en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

9. El compuesto según la reivindicación 8 en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆, halógeno, carbociclilo de C₃₋₁₂, fenilo, heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico, -alquilo de C₁₋₄-fenilo, -alquilo de C₁₋₄-(heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico);

anillos fenilo o heteroarilo de C₅₋₁₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de H, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, y halógeno;

y carbociclilo de C₃₋₁₂ que puede estar opcionalmente sustituido por metilo;

y/o

sustituyentes vecinos seleccionados de R⁷ y R⁸, R⁷ y R⁹, o R⁸ y R⁹ pueden formar juntos una cadena alqueno de C₃₋₆ (por ejemplo, una cadena alqueno de C₅₋₆) en donde la cadena alqueno puede estar opcionalmente sustituida por metilo u oxo.

10. El compuesto según la reivindicación 8 en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₆, halógeno, carbociclilo de C₃₋₁₂, fenilo, heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico, -alquilo de C₁₋₄-fenilo, -alquilo de C₁₋₄-(heteroarilo de C₅₋₁₂ monocíclico);

anillos fenilo o heteroarilo de C₅₋₁₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de H, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, y halógeno;

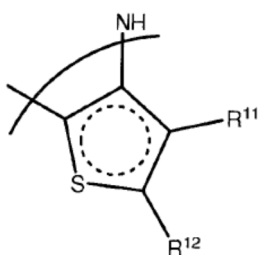
y carbociclilo de C₃₋₁₂ que puede estar opcionalmente sustituido por metilo.

11. El compuesto según la reivindicación 10 en donde R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, fluoro, cloro, fenilo y bencilo sin sustituir.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde X₁, X₂, X₃ y X₄ junto con el anillo al que están unidos forman un anillo heteroarilo de C₅₋₁₂ opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo.

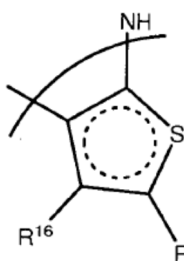
13. El compuesto según la reivindicación 12 en donde X⁴ representa un enlace y uno de X₁, X₂ y X₃ representa S de modo que el anillo heteroarilo de C₅₋₁₂ es tiofeno opcionalmente sustituido.

14. El compuesto según la reivindicación 13 en donde X₁ representa S, X₂ y X₃ representan C y X₄ representa un enlace de modo que el anillo heteroarilo de C₅₋₁₂ representa



en donde R^{11} y R^{12} se definen mediante los grupos sustituyentes a los que se hace referencia en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

- 5
15. El compuesto según la reivindicación 14 en donde R^{11} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir.
16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15 en donde R^{12} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir.
- 10
17. El compuesto según la reivindicación 13 en donde X_1 y X_2 representan C, X_3 representa S y X_4 representa un enlace de modo que el anillo heteroarilo de C_{5-12} representa



en donde R^{15} y R^{16} se definen mediante los grupos sustituyentes a los que se hace referencia en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

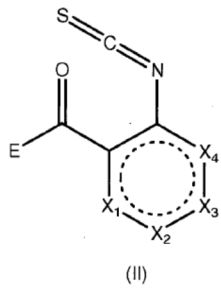
- 15
18. El compuesto según la reivindicación 17 en donde R^{15} representa H, metilo, etilo, fenilo o bencilo sin sustituir o R^{15} y R^{16} juntos representan propileno, butileno, (metil)butileno, pentileno, hexileno.
19. El compuesto según la reivindicación 17 o 18 en donde R^{16} representa H, metilo, etilo, fenilo sin sustituir o bencilo o R^{15} y R^{16} juntos representan propileno, butileno, (metil)butileno, pentileno, hexileno.
- 20
20. El compuesto según la reivindicación 1 como se define en cualquiera de los ejemplos 1 a 27 y 41 seleccionado de:

- 25
- (1) 2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioquinazolin-4(1H)-ona,
 (2) 2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (3) 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (4) 6-etil-3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (5) 2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (6) 5-etil-2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 30
- (7) 2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (8) 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 (9) 7-metil-3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 35
- (10) 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 (11) 3-[3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8,9,10-octahidrocicloocta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (12) 2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 40
- (13) 6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (14) 2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioquinazolin-4(1H)-ona,
 (15) 2,3-dihidro-7-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (16) 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,6,7,8,9-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (17) 6-etil-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 45
- (18) 2,3-dihidro-5,6-dimetil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (19) 5-etil-2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (20) 2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-6-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,

- (21) 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 (22) 7-metil-3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 5 (23) 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahidro-4H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 (24) 3-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil]-2-tioxo-2,3,5,6,7,8,9,10-octahidrocicloocta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 10 (25) 2,3-dihidro-6-metil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-5-fenil-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (26) 6-bencil-2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (27) 2,3-dihidro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona,
 (41) 2,3-dihidro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-2-tioxotieno[3,2-d]pirimidin-4(1H)-ona,

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

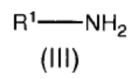
- 15 21. Un compuesto según la reivindicación 1 a 20 para su uso como un medicamento.
22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o soportes farmacéuticamente aceptables.
- 20 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, que comprende además 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 contra la esclerosis múltiple.
- 25 24. La composición farmacéutica de las reivindicación 22 o 23, que comprende además 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 del receptor muscarínico M1, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores del receptor sigma-1, antagonistas de histamina H3, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores o un agente seleccionado del grupo que consiste en antegren (natalizumab), Neurelan (famprodina-SR), campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.SM (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapataleno), BAY 361677 (interleuquina-4), inhibidores de metaloproteinasas de matriz, interferón-tau (trofoblastina) y SAIK-MS.
- 30 25. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en
- 35 (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 maligna, melanoma, psoriasis, respuestas inmunitarias humoral y celular alteradas, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, ingesta de alimentos alterada, sueño-vigilia alterada, regulación homeostáticas del metabolismo de energía alterada, función autonómica alterada, equilibrio hormonal alterado o regulación alterada de líquidos corporales, esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré, y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica;
- 40 (ii) deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia familiar británica, demencia familiar danesa, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; y
- 45 (iii) artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y restenosis.
- 50 26. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)
- 55



en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y E representa un grupo saliente tal como un éster

5

con un compuesto de fórmula (III),



10

en donde R^1 se define como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.