

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 484**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08736364 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2142514**

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

30 Prioridad:

18.04.2007 US 912531 P

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

10.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUCHHOLZ, MIRKO;
NIESTROJ, ANDRÉ J.;
HEISER, ULRICH y
SOMMER, ROBERT**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 533 484 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 tiourea como inhibidores de la glutaminil ciclasa

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 La glutaminil ciclasa (QC, EC 2.3.2.5) cataliza la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminales para dar ácido piroglutámico (pGlu*) liberando amoníaco. Se aisló por primera vez una QC por Messer a partir 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 de animales (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 en pGlu por QC pudo demostrarse 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 iniciales de localización de QC revelaron una localización conjunta con sus supuestos productos de catálisis en hipófisis bovina, mejorando además la función sugerida en la síntesis de hormonas peptídicas (Bockers, T. M. *et al.* 1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453). En cambio, la función fisiológica de la QC de plantas no está tan clara. En el caso de la enzima procedente de *C. papaya*, se sugirió un papel en la defensa de la planta frente a microorganismos patógenos (El Moussaoui, A. *et al.* 2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570). Se identificaron recientemente supuestas QC de otras plantas mediante comparaciones de secuencias (Dahl, S. W. *et al.* 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Sin embargo, la función fisiológica de estas enzimas sigue siendo ambigua. Las QC conocidas de plantas y animales muestran una especificidad estricta por L-glutamina en la posición N-terminal de los sustratos y se encontró que su comportamiento cinético obedece 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). Sin embargo, una comparación de las estructuras primarias de las QC procedentes de *C. papaya* y la de la QC altamente conservada de mamíferos, no reveló ninguna homología de secuencia (Dahl, S. W. *et al.* 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Mientras que las QC de plantas parecen pertenecer a una nueva familia de enzimas (Dahl, S. W. *et al.* 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), se encontró que las QC de mamíferos tienen una homología de secuencia pronunciada con 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 diferentes orígenes evolutivos.

Recientemente, se mostró que la QC humana recombinante así como la actividad de QC de extractos cerebrales catalizan ambos, la ciclación de glutaminilo N-terminal y de glutamato. Más sorprendente es el hallazgo de que la conversión de Glu₁ catalizada por ciclasa está favorecida a aproximadamente pH 6,0 mientras que la conversión de Gln₁ en derivados de pGlu se produce con un valor óptimo de pH de aproximadamente 8,0. Puesto que la formación de péptidos relacionados con pGlu-A β puede suprimirse mediante la inhibición de QC humana recombinante y actividad de QC procedentes 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.

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

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

45 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 “ CI_{50} ”, que refleja la concentración de inhibidor, que a una concentración de sustrato dada, da como resultado una actividad enzimática del 50%.

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

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

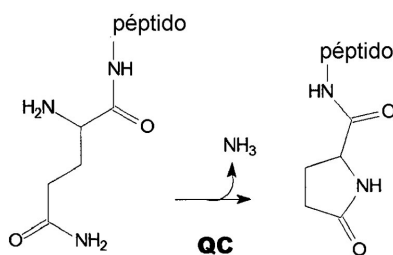
El término “inhibidor de PEP” o “inhibidor de la prolil endopeptidasa” lo conoce generalmente un experto en la técnica y significa inhibidores de enzimas, que inhiben la actividad catalítica de prolil endopeptidasa (PEP, prolil oligopeptidasa, POP).

5 “Actividad de PEP” se define como la actividad catalítica de una endoproteasa que puede hidrolizar enlaces post-prolina en péptidos o proteínas cuando la prolina está en la posición de aminoácido 3 o mayor contando desde el extremo N-terminal de un sustrato peptídico o proteico.

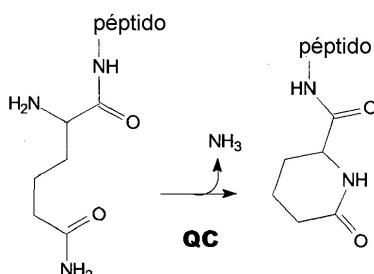
10 El término “QC” tal como se usa en el presente documento comprende glutaminil ciclasa (QC) y enzimas similares a QC. QC y las enzimas similares a QC tienen actividad enzimática idéntica o similar, definida adicionalmente como actividad de QC. A este respecto, las enzimas similares a QC pueden diferir fundamentalmente en su estructura molecular con respecto a QC. Ejemplos de enzimas similares a QC son las proteínas similares a glutaminil-péptido ciclotransferasa (QPCTL) de ser humano (GenBank NM_017659), ratón (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM_001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) y *Bos taurus* (GenBank BT026254).

15 El término “actividad de QC” tal como se usa en el presente documento se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamina N-terminales para dar ácido piroglutámico (pGlu*) o de L-homoglutamina o L-β-homoglutamina N-terminal para dar un derivado de piro-homoglutamina cíclico con liberación de amoníaco. Véanse por tanto los esquemas 1 y 2.

Esquema 1: Ciclación de glutamina por QC



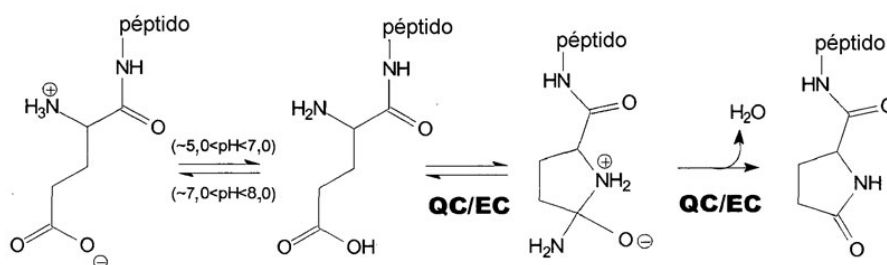
20 Esquema 2: Ciclación de L-homoglutamina por QC



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

25 El término “actividad de EC” tal como se usa en el presente documento se define como la ciclación intramolecular de residuos de glutamato N-terminales para dar ácido piroglutámico (pGlu*) por QC. Véase por tanto el esquema 3.

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



El término “inhibidor de QC”, “inhibidor de la glutaminil ciclasa” lo conoce generalmente un experto en la técnica y

significa inhibidores de enzimas, que inhiben la actividad catalítica de la glutaminil ciclasa (QC) o su actividad glutamil ciclasa (EC).

Potencia de inhibición de QC

5 A la luz de la correlación con la inhibición de QC, en realizaciones preferidas, el método y uso médico objeto 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 rango micromolar inferior, preferiblemente el nanomolar e incluso más preferiblemente el picomolar. Por tanto, aunque se describen los principios activos en el presente documento, por conveniencia, como “inhibidores de QC”, se entenderá que tal nomenclatura no pretende limitar el objeto de la invención a un mecanismo de acción particular.

Peso molecular de los inhibidores de QC

En general, los inhibidores de QC del método o uso médico objeto 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.

15 El término “sujeto” tal 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.

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

Tal 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 aceptable en veterinaria o un compuesto aceptable en atención sanitaria y medicina humana.

25 En la totalidad de la descripción y las reivindicaciones, la expresión “alquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquilo C_{1-12} , de manera adecuada un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo, grupo alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo), hexilo (por ejemplo, n-hexilo), heptilo (por ejemplo, n-heptilo) y octilo (por ejemplo, n-octilo). La expresión “alc/alqu”, por ejemplo, en las expresiones “alcoxilo”, “haloalquilo” y “tioalquilo” deben interpretarse según la definición de “alquilo”. Los grupos alcoxilo a modo de ejemplo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo, n-propoxilo), butoxilo (por ejemplo, n-butoxilo), pentoxilo (por ejemplo, n-pentoxilo), hexoxilo (por ejemplo, n-hexoxilo), heptoxilo (por ejemplo, n-heptoxilo) y octoxilo (por ejemplo, n-octoxilo). Los grupos tioalquilo a modo de ejemplo incluyen metiltio-. Los grupos haloalquilo a modo de ejemplo incluyen fluoroalquilo, por ejemplo, CF_3 .

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

40 La expresión “alquino”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo alquino C_{2-12} , de manera adecuada un grupo alquino C_{2-6} , por ejemplo, un grupo alquino C_{2-4} , que contiene al menos un triple enlace en cualquier ubicación deseada y puede contener o no uno o más dobles enlaces. Los grupos alquino pueden ser de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquino a modo de ejemplo incluyen propino y butino.

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

La expresión “cicloalquilo”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalquilo C_{3-10} (es decir, de 3 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} . Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de tres a seis.

50 La expresión “cicloalqueno”, a menos que se limite específicamente, indica un grupo cicloalqueno C_{5-10} (es decir, de 5 a 10 átomos de carbono de anillo), de manera más adecuada un grupo cicloalqueno C_{5-8} , por ejemplo, un grupo cicloalqueno C_{5-6} . Los grupos cicloalqueno a modo de ejemplo incluyen ciclopropeno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. El número más adecuado de átomos de carbono de anillo es de cinco a seis.

La expresión “carbociclilo”, a menos que se limite específicamente, indica cualquier sistema de anillos en el que

5 todos los átomos de anillo son carbono y que contiene entre tres y doce átomos de carbono de anillo, de manera adecuada entre tres y diez átomos de carbono y de manera más adecuada entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Los ejemplos de los 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 con puente (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptenilo). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Un ejemplo adicional de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquenilo.

10 La expresión "heterociclilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) átomos de anillo se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo o más particularmente ciclohexilo) en el que uno o más átomos de anillo (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S u O. Los grupos heterociclilo a modo de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y los grupos heterociclo a modo de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen morfolina y piperazina. Un ejemplo específico adicional de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquenilo (por ejemplo, un grupo ciclohexenilo) en el que uno o más átomos de anillo (por ejemplo, 1, 2 ó 3, particularmente 1 ó 2, especialmente 1) se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de un grupo de este tipo es dihidropirano (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-pirano-2-il-).

20 La expresión "arilo", a menos que se limite específicamente, indica un grupo arilo C_{6-12} , de manera adecuada un grupo arilo C_{6-10} , de manera más adecuada un grupo arilo C_{6-8} . Los grupos arilo contendrán al menos un anillo aromático (por ejemplo, uno, dos o tres anillos). Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es fenilo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con dos anillos aromáticos es naftilo.

25 La expresión "heteroarilo", a menos que se limite específicamente, indica un residuo arilo, en el que uno o más átomos de anillo (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, de manera adecuada 1, 2 ó 3) se reemplazan por heteroátomos seleccionados de N, S y O, o si no un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o más átomos de anillo (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, de manera adecuada 1, 2 ó 3) seleccionados de N, S y O. Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo 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 monocíclico a modo de ejemplo que tienen dos heteroátomos incluyen: anillos de cinco miembros (por ejemplo, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tal como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo); anillos de seis miembros (por ejemplo, piridazina, pirimidina, pirazina). Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo que tienen tres heteroátomos incluyen: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. Los grupos heteroarilo monocíclico a modo de ejemplo que tienen cuatro heteroátomos incluyen tetrazol. Los grupos heteroarilo bicíclico a modo de ejemplo incluyen: indol (por ejemplo, indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina.

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

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

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

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

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

Estereoisómeros:

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

45 Cuando los compuestos según esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos presentan dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Ha de entenderse que todos de tales isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

50 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguida por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre.

Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguida por separación cromatográfica y eliminación del agente auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

- 5 En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, siempre que se haga referencia a un compuesto en este contexto, también se pretende hacerlo a una sal, un solvato o polimorfo correspondiente, siempre que esto sea posible o apropiado según las circunstancias.

10 Las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula (I) y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos que son adecuados para su uso en medicina son aquéllos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y los solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 Las sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de los 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, benzenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxilo o halo, incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinámico),
20 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-benzenodiacrílico), ácidos isetiónicos, perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Se pretende que todas las formas de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención estén abarcadas por el alcance de esta invención.

Formas cristalinas polimórficas:

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

35 Profármacos:

La presente invención incluye además dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto terapéuticamente activo deseado. Por tanto, en estos casos, los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con versiones de profármaco de uno o más de los compuestos reivindicados, pero que se convierte *in vivo* en el compuesto especificado anteriormente tras la administración al sujeto. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Grupos protectores:

- 45 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como 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, totalmente incorporados al presente documento como referencia. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

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

Portadores y aditivos para formulaciones galénicas:

- 55 Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los

portadores y aditivos adecuados pueden incluir ventajosamente agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

- 5 Los portadores, que pueden añadirse a la mezcla, incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, agentes disgregantes, tintes y agentes colorantes adecuados.

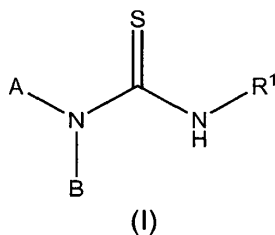
- 10 Los polímeros solubles como portadores farmacológicos direccionables pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o poli(óxido de etileno)-poli-lisina sustituido con residuo palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en la consecución de la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

- 15 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, goma tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

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

Sumario de la invención

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



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

- 25 R¹ representa alquilo; alqueno, en el que el doble enlace no es adyacente al nitrógeno; carbociclilo; -alquil C₁₋₆-carbociclilo; heterociclilo; -alquil C₁₋₆-heterociclilo; arilo; heteroarilo; -alquil C₁₋₆-arilo; -alquil C₁₋₆-(arilo)₂; -alquil C₁₋₆-heteroarilo; -fenilo condensado a carbociclilo, -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a carbociclilo), -fenilo condensado a heterociclilo o -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo);

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

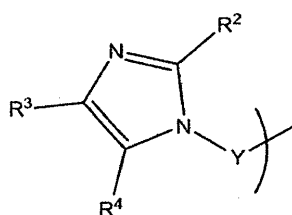
- 30 y en la que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo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

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

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

y

A representa



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

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

y

B representa H o metilo.

10 Normalmente, R¹ representa alquilo; alqueniilo, en el que el doble enlace no es adyacente al nitrógeno; carbociclilo; -alquil C₁₋₆-carbociclilo; heterociclilo; -alquil C₁₋₆-heterociclilo; arilo; heteroarilo; -alquil C₁₋₆-arilo; -alquil C₁₋₆-heteroarilo; -fenilo condensado a carbociclilo, -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a carbociclilo), -fenilo condensado a heterociclilo o -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo);

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

15 y en la que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, alqueniilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄);

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

Descripción detallada de la invención

25 Cuando carbociclilo y heterociclilo están sustituidos, normalmente están sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes (por ejemplo, 1 sustituyente). Normalmente, el sustituyente es metilo. Más normalmente, los grupos carbociclilo y heterociclilo no están sustituidos.

30 Cuando arilo y heteroarilo están sustituidos, normalmente están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes (por ejemplo, 1 ó 2). Se seleccionan los sustituyentes para arilo y heteroarilo de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), alqueniilo C₂₋₆ (por ejemplo, buten-3-ilo), alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo, butin-3-ilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo), -tioalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -S-metilo), -SO₂-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -SO₂metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo), -O-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, -O-ciclopentilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo), -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, -SO₂ciclohexilo), alqueniilo C₃₋₆ (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), alquinilo C₃₋₆ (por ejemplo, -O-buten-2-ilo), -C(O)-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)etilo), -C(O)O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)O-metilo), alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆ (por ejemplo, metoxietil-), nitro, halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo), ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, -NH-metilo), -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -N(metilo)₂), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -C(O)N(metilo)₂), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(alquilo C₁₋₄) (por ejemplo, -C(O)NH-metilo). Ejemplos adecuados adicionales son -C(O)O-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -C(O)OMe, -SO-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, SOMe) y -SO-cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, -SO-ciclopropilo). Más normalmente, se seleccionarán los sustituyentes de alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, fluoroalquilo C₁₋₆, por ejemplo, CF₃), alcoxilo C₁₋₆ (por ejemplo, OMe), halógeno e hidroxilo.

40 Cuando R¹ representa alquilo, los ejemplos incluyen propilo (por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, 3,3-dimetilpropilo), hexilo, heptilo y octilo.

Cuando R¹ representa alqueniilo, los ejemplos incluyen propen-2-ilo (es decir, -CH₂-CH=CH₂), buten-2-ilo, buten-3-ilo y penten-3-ilo.

45 Cuando R¹ representa carbociclilo (que puede estar sustituido opcionalmente), los ejemplos incluyen cicloalquilo y cicloalqueniilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalqueniilo incluyen ciclohexenilo (por ejemplo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo). Los ejemplos de carbociclilo sustituido incluyen 2-metil-ciclohexil-, 3-metil-ciclohexil-, 4-metil-ciclohexil-, 2-metil-ciclohex-2-enilo, 2-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo, 3-metil-ciclohex-3-enilo.

Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-carbociclilo (que puede estar sustituido opcionalmente), los ejemplos incluyen -metilciclopentilo, -metil-ciclohexilo, -etil-ciclohexilo, -propil-ciclohexilo, -metil-ciclohexenilo, -etil-ciclohexenilo, -metil(4-metilciclohexilo) y -propil(3-metilciclohexilo).

5 Cuando R¹ representa heterociclilo (que puede estar sustituido opcionalmente), los ejemplos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolinilo, piperidinilo, 3,4-dihidro-2H-piraniilo, pirrolidinilo y metiltetrahidrofuranil- (por ejemplo, 5-metiltetrahidrofuran-2-ilo).

Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-heterociclilo (que puede estar sustituido opcionalmente), los ejemplos incluyen -metiltetrahidrofuranilo (por ejemplo, -metil-tetrahidrofuran-2-ilo, -metil-tetrahidrofuran-3-ilo). Los ejemplos adicionales incluyen -etil-tetrahidrofuranilo y -metil-piperidinilo.

10 Cuando R¹ representa arilo sustituido opcionalmente, arilo puede representar normalmente fenilo. Los grupos fenilo sustituido a modo de ejemplo incluyen 2,4-diclorofenil-, 2,4-difluorofenil-, 2,4-dimetoxifenil-, 2,4-dimetilfenil-, 2,4-bis(trifluorometil)fenil-, 2,4,6-trifluorofenil-, 2,4,6-trimetilfenil-, 2,6-diclorofenil-, 2,6-difluorofenil-, 2,6-dimetoxifenil-, 2-isopropil-6-metilfenil-, 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil-, 3,4,5-trimetoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 3,4-diclorofenil-, 3,4-dimetilfenil-, 3,4,5-trifluorofenil-, 3,5-bis(trifluorometil)fenil-, 3,5-dimetoxifenil-, 3-metoxifenil-, 4-(trifluorometil)fenil-, 4-bromo-2-(trifluorometil)fenil-, 4-bromofenil-, 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-, 4-clorofenil-, 4-cianofenil-, 4-etoxifenil-, 4-etilfenil-, 4-fluorofenil-, 4-isopropilfenil-, 4-metoxifenil-. Alternativamente, R¹ puede representar fenil- no sustituido. Los ejemplos adicionales incluyen 2,4,6-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo y 2,4,6-triclorofenilo.

20 Cuando R¹ representa arilo sustituido opcionalmente y arilo representa naftilo, los ejemplos incluyen naftilo no sustituido (por ejemplo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, naftalen-3-ilo) así como naftilo sustituido (por ejemplo, 4-metil-naftalen-2-il-, 5-metil-naftalen-3-il-, 7-metil-naftalen-3-il- y 4-fluoro-naftalen-2-il-).

25 Cuando R¹ representa heteroarilo sustituido opcionalmente, los ejemplos incluyen anillos monocíclicos (por ejemplo, anillos de 5 ó 6 miembros) y anillos bicíclicos (por ejemplo, anillos de 9 ó 10 miembros) que pueden estar sustituidos opcionalmente. Los anillos de 5 miembros a modo de ejemplo adicionales incluyen pirrolilo (por ejemplo, pirrol-2-ilo) e imidazolilo (por ejemplo, 1H-imidazol-2-ilo o 1H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo), furanilo (por ejemplo, furan-2-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo), tiofenilo (por ejemplo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo). Los anillos de 6 miembros a modo de ejemplo incluyen piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo y piridin-4-ilo). Sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, metilo) y alcoxi- (por ejemplo, metoxi-). Los anillos de 5 miembros sustituidos a modo de ejemplo incluyen 4,5-dimetil-furan-2-il-, 5-hidroximetil-furan-2-il-, 5-metil-furan-2-il- y 6-metil-piridin-2-il-. Los anillos de 5 miembros sustituidos a modo de ejemplo adicionales incluyen éster metílico 4-metiltiofeno-2-carboxílico. Un anillo de 6 miembros sustituido a modo de ejemplo es 1-oxi-piridin-4-il-. Los anillos de 9 miembros a modo de ejemplo incluyen 1H-indolilo (por ejemplo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo), benzotiofenilo (por ejemplo, benzo[b]tiofen-3-ilo, particularmente 2-benzo[b]tiofen-3-ilo), benzo[1,2,5]-oxadiazolilo (por ejemplo, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-ilo), benzo[1,2,5]-tiadiazolilo (por ejemplo, benzo[1,2,5]-tiadiazol-5-ilo). Los anillos de 10 miembros a modo de ejemplo incluyen quinolinilo (por ejemplo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo). Sustituyentes específicos que pueden mencionarse son uno o más, por ejemplo, 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo (por ejemplo, metilo) y alcoxi- (por ejemplo, metoxi-). Los anillos de 9 miembros sustituidos a modo de ejemplo incluyen 1-metil-1H-indol-3-ilo, 2-metil-1H-indol-3-ilo, 6-metil-1H-indol-3-ilo. Los anillos de 10 miembros sustituidos a modo de ejemplo incluyen 2-cloro-quinolin-3-ilo, 8-hidroxi-quinolin-2-ilo, oxo-cromenilo (por ejemplo, 4-oxo-4H-cromen-3-ilo) y 6-metil-4-oxo-4H-cromen-3-ilo.

40 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-arilo en el que arilo está sustituido opcionalmente, los ejemplos incluyen -alquil C₁₋₄-arilo. Otro grupo específico es -alquil C₁₋₆-(fenilo sustituido), por ejemplo, en el que fenilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo, fluoroalquilo, halógeno y alcoxi (por ejemplo, metilo, trifluorometilo, terc-butilo, cloro, fluoro y metoxilo) y, por ejemplo, alquilo es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos incluyen 4-metoxibencilo, 4-metilbencilo, 4-clorobencilo y 4-fluorobencilo. Otro grupo específico es -alquil C₁₋₆-(arilo bicíclico), por ejemplo, en el que arilo bicíclico es naftilo sustituido opcionalmente. Un grupo específico adicional es bencilo. Otro grupo específico adicional es feniletil-. Los ejemplos adicionales incluyen (R)-1-(4-metoxifenil)-etil-, (R)-1-fenilpropil-, (S)-1-(4-metoxifenil)-etil-, (S)-1-(4-metoxifenil)-etil-, 1-feniletil-, 2-(trifluoro-metoxi)bencil-, 2,3-dimetoxi-bencil-, 2,4-diclorobencil-, 2,4-dimetoxibencil-, 2,5-dimetoxibencil-, 2-clorobencil-, 2-metoxibencil-, 3,4,5-trimetoxi-bencil-, 3,4-diclorobencil-, 3,4-difluorobencil-, 3,4-dihidroxibencil-, 3,4-dimetoxibencil-, 3-cloro-4-metoxibencil-, 3-hidroxi-4-metoxibencil-, 3-metoxibencil- y 4-hidroxi-3-metoxibencil-.

Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-(arilo)₂, los ejemplos incluyen 1,2-difeniletil- y 1,2-di(p-tolil)etil-.

55 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-heteroarilo en el que heteroarilo está sustituido opcionalmente, los ejemplos incluyen -alquil C₁₋₄-heteroarilo, por ejemplo, -metilheteroarilo y -etilheteroarilo (por ejemplo, 1-heteroariletil- y 2-heteroariletil-), -propilheteroarilo y -butilheteroarilo en el que heteroarilo está sustituido opcionalmente. Los ejemplos específicos de grupos -alquilheteroarilo incluyen piridinilmetil- (por ejemplo, (piridin-2-il)metil-, (piridin-3-il)metil- y (piridin-4-il)metil-), N-metilpirrol-2-metil-, N-metil-pirrol-2-etil-, N-metil-pirrol-3-metil-, N-metil-pirrol-3-etil-, 2-metil-pirrol-1-metil-, 2-metil-pirrol-1-etil-, 3-metil-pirrol-1-metil-, 3-metil-pirrol-1-etil-, 4-piridino-metil-, 4-piridino-etil-, 2-(tiazol-2-il)-etil-, 2-etil-indol-1-metil-, 2-etil-indol-1-etil-, 3-etil-indol-1-metil-, 3-etil-indol-1-etil-, 4-metil-piridin-2-metil-, 4-

metil-piridin-2-il-etil-, 4-metil-piridin-3-metil-, 4-metil-piridin-3-etil-. Un ejemplo específico adicional de -alquil C₁₋₆-heteroarilo es furanilmetil-, (por ejemplo, (furan-2-il)metil-).

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

- 5 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a carbociclilo), en el que carbociclilo puede estar sustituido opcionalmente, los ejemplos incluyen -CH₂-indanilo (por ejemplo, -CH₂-indan-4-ilo, -CH₂-(2-metil-indan-4-ilo)), -(CH₂)₂-indanilo, -(CH₂)₃-indanilo, -(CH₂)₄-indanilo, -CH₂-indenilo y -CH₂-tetralinilo.

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

- 10 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo), en el que heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente, los ejemplos incluyen -CH₂-(benzo[1,3]dioxo-4-ilo), y -CH₂-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo). Los ejemplos adicionales incluyen -(CH₂)₂-(benzo[1,3]dioxo-4-ilo), -(CH₂)₃-(benzo[1,3]dioxo-4-ilo), -(CH₂)₄-(benzo[1,3]dioxo-4-ilo), -CH₂-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo), -(CH₂)₂-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo), -(CH₂)₃-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo), -(CH₂)₄-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo), -CH₂-indolin-4-ilo, -(CH₂)₂-indolin-4-ilo y -(CH₂)₃-indolin-4-ilo.

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

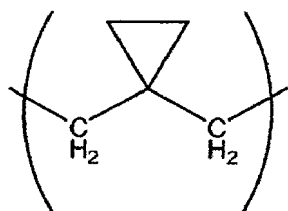
- 30 Cuando R¹ representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente en el anillo con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxilo C₁₋₄, los ejemplos incluyen 4-(benciloxi)fenil-. Los ejemplos adicionales incluyen 4-((4-fluoro-bencil)oxi)fenil-, 4-((4-cloro-bencil)oxi)fenil- y 4-((4-metoxi-bencil)oxi)fenil-. Normalmente, el grupo benciloxilo terminal sustituye al grupo fenilo en la posición 4. Normalmente, el anillo de fenilo conectado directamente al átomo de nitrógeno no está sustituido.

Los ejemplos de R² incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos de R³ incluyen H, metilo y etilo.

Los ejemplos de R⁴ incluyen H, metilo y etilo.

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



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

- 40 De manera adecuada, R¹ representa heterociclilo; -alquil C₁₋₆-heterociclilo; arilo; heteroarilo; -alquil C₁₋₆-arilo; -alquil C₁₋₆-(arilo)₂; -alquil C₁₋₆-heteroarilo; -fenilo condensado a heterociclilo o -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo);

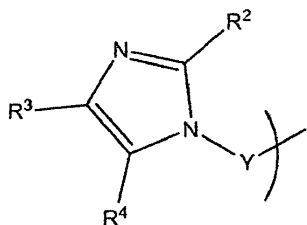
en el que cualquiera de los grupos carbociclilo y heterociclilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de metilo y oxo;

- 45 y en el que cualquiera de los grupos fenilo, arilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈,

- alqueniiloxi C₃₋₆-, alquiniiloxi C₃₋₆-, -C(O)-alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄-, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)-, -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)-, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄)-, -SO-alquilo C₁₋₄ y -SO-cicloalquilo C₃₋₆;
- 5 o R¹ representa fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo monocíclico mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxilo C₁₋₄;
- o R¹ representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente en el anillo con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxilo C₁₋₄.
- 10 De manera adecuada, R¹ representa -alquil C₁₋₆-heterociclilo; arilo; heteroarilo; -alquil C₁₋₆-arilo; -alquil C₁₋₆-heteroarilo; -fenilo condensado a heterociclilo o -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo);
- o R¹ representa fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico; en el que cualquiera de los grupos carbociclilo, heterociclilo, arilo, fenilo y heteroarilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente.
- Cuando R¹ representa heterociclilo, los ejemplos específicos incluyen pirrolidina, morfolina y piperidina.
- 15 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-heterociclilo, los ejemplos específicos incluyen (tetrahidrofuran-2-il)metil-.
- Cuando R¹ representa arilo sustituido opcionalmente, los ejemplos específicos incluyen 3,4-dimetoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, p-tolilo, 3-metoxifenilo, 4-yodofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, naftalen-1-ilo y 3,5-dimetoxifenilo. Los ejemplos específicos adicionales incluyen 2,4,6-trimetilfenilo.
- 20 Cuando R¹ representa heteroarilo sustituido opcionalmente los ejemplos específicos incluyen benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilo y benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilo. Los ejemplos específicos adicionales incluyen éster metílico 4-metiltiofeno-2-carboxílico.
- Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-arilo (en el que arilo puede estar sustituido opcionalmente), los ejemplos específicos incluyen bencilo, feniletil-, 4-metoxibencil-, 4-metilbencil-, 4-clorobencil- y 4-fluorobencil-. Los ejemplos específicos adicionales incluyen ((R)-1-(4-metoxifenil)-etil-, (R)-1-fenilpropil-, (S)-1-(4-metoxifenil)-etil-, (S)-1-(4-metoxifenil)-etil-, 1-feniletil-, 2-(trifluoro-metoxi)bencil-, 2,3-dimetoxi-bencil-, 2,4-diclorobencil-, 2,4-dimetoxibencil-, 2,5-dimetoxibencil-, 2-clorobencil-, 2-metoxibencil-, 3,4,5-trimetoxi-bencil-, 3,4-diclorobencil-, 3,4-difluorobencil-, 3,4-dihidroxibencil-, 3,4-dimetoxibencil-, 3-cloro-4-metoxibencil-, 3-hidroxi-4-metoxibencil-, 3-metoxibencil- y 4-hidroxi-3-metoxibencil-.
- 25 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-(arilo)₂, los ejemplos específicos incluyen 1,2-difeniletilo.
- 30 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-heteroarilo, en el que heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente, los ejemplos específicos incluyen (furan-2-il)metil-. Los ejemplos específicos adicionales incluyen (piridin-2-il)metil-.
- Cuando R¹ representa -fenilo condensado a heterociclilo, en el que heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente, los ejemplos específicos incluyen -(benzo[1,3]dioxo-4-ilo).
- 35 Cuando R¹ representa -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo), en el que heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente, los ejemplos específicos incluyen (benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil-.
- Cuando R¹ representa fenilo sustituido opcionalmente, sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente, los ejemplos específicos incluyen 4-(oxazol-5-il)fenil-. De la manera más adecuada, el grupo fenilo directamente unido al átomo de nitrógeno no está sustituido excepto por el grupo heteroarilo monocíclico, que es normalmente un sustituyente en la posición 4 del anillo de fenilo.
- 40 Cuando R¹ representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente, los ejemplos específicos incluyen 4-(benciloxi)fenil-.
- De manera más adecuada, R¹ representa arilo, alquil C₁₋₆-arilo o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico, cualquiera de esos grupos arilo, fenilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente;
- 45 o R¹ representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxi- mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxilo C₁₋₄.
- De manera más adecuada, R¹ representa arilo, alquil C₁₋₆-arilo o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico, cualquiera de esos grupos arilo, fenilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente.
- 50 De la manera más adecuada, R¹ representa arilo sustituido opcionalmente, particularmente fenilo sustituido.

Particularmente de manera adecuada, fenilo está sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2 ó 3 grupos -alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, en las posiciones 4- o 2,4-, o 3,4-, o 3,4,5-), por ejemplo, grupos metoxilo o etoxilo, especialmente grupos metoxilo. Los sustituyentes hidroxilo y metilo son también sustituyentes particularmente adecuados para fenilo.

5 De manera adecuada, A representa



R² representa de manera adecuada H.

R³ representa de manera adecuada H o metilo.

R⁴ representa de manera adecuada H o metilo.

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

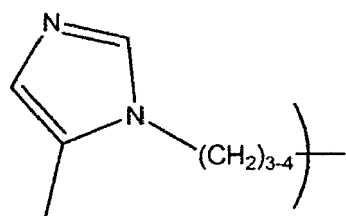
De la manera más adecuada, R² representa H, R³ representa H y R⁴ representa metilo.

15 Cuando Y representa una cadena de alquileo C₂₋₅, que está sustituida con dos sustituyentes alquileo en la misma posición en la que los dos sustituyentes alquileo se unen entre sí para formar un grupo espiro-cicloalquilo C₃₋₅, el grupo espiro-cicloalquilo es de manera adecuada espiro-cicloalquilo C₃.

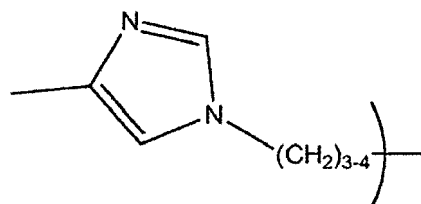
De manera más adecuada, Y representa una cadena de alquileo C₂₋₅ no sustituida. De manera más adecuada, Y representa -(CH₂)₃- o -(CH₂)₄-. En una realización, Y representa -(CH₂)₃-. En otra realización, Y representa -(CH₂)₄-.

De manera adecuada, Z representa un enlace, -CH₂- o -CH₂CH₂-. En una realización, Z representa un enlace. En otra realización, Z representa -CH₂-. En una tercera realización, Z representa -CH₂CH₂-.

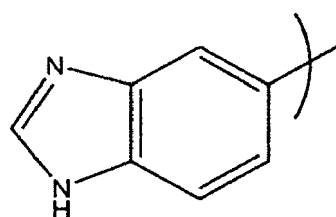
20 De manera más adecuada, A representa



o

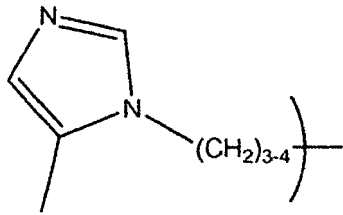


o

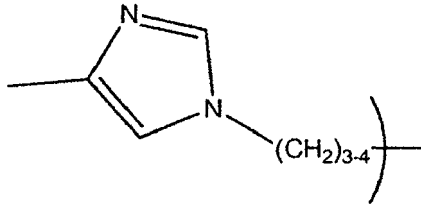


25

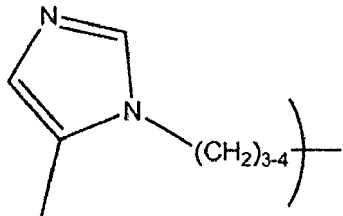
De la manera más adecuada, A representa



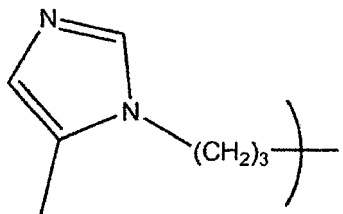
o



5 Lo más preferiblemente, A representa



particularmente

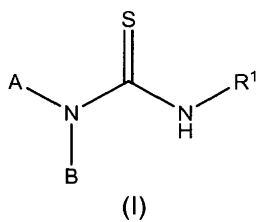


B representa de manera adecuada H.

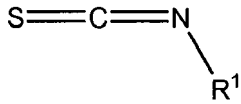
10 es una estructura equivalente. Tal como se emplea en el presente documento, las dos formas de bencimidazolilo están cubiertas por el término "bencimidazol-5-ilo".

Procedimientos

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

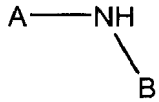


15 en la que A, B y R¹ son tal como se definieron anteriormente comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

con un compuesto de fórmula (III).

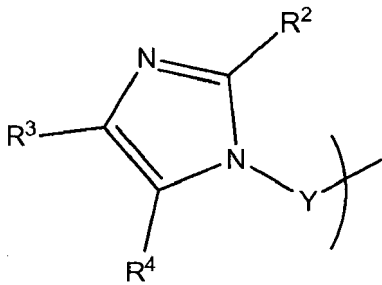


(III)

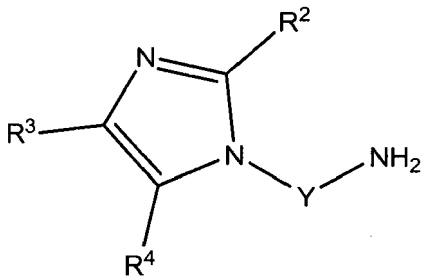
5 La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente orgánico prótico, polar (por ejemplo, etanol) a temperatura elevada.

Los compuestos de fórmulas (II) y (III) o bien se conocen o bien pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos *per se*. Véase, por ejemplo, Buchholz *et al*, J. Med. Chem., 2006, 49(2), págs. 664-677.

Por ejemplo, cuando A representa

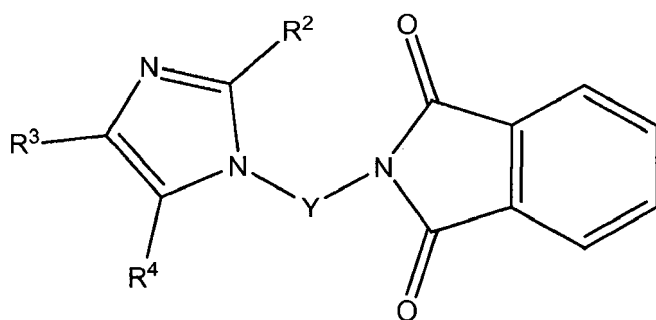


10 en la que R², R³, R⁴ e Y se definen como anteriormente y B representa H, un compuesto de fórmula (IIIa)



(IIIa)

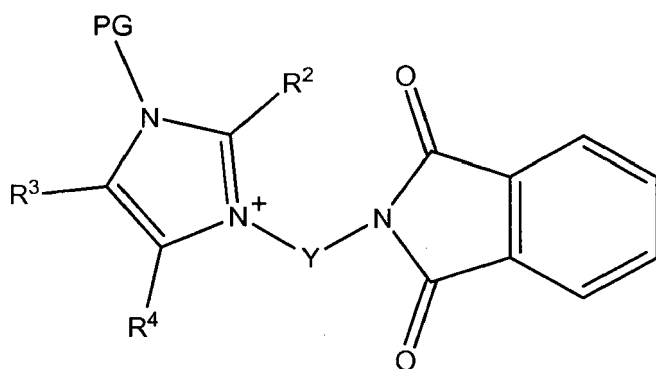
puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

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

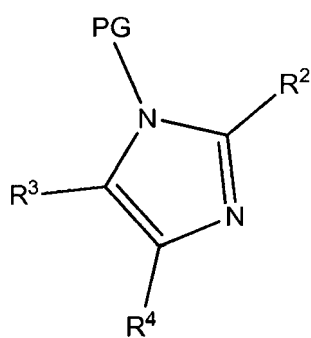
Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse mediante desprotección de un compuesto de fórmula (V)



L^-
(V)

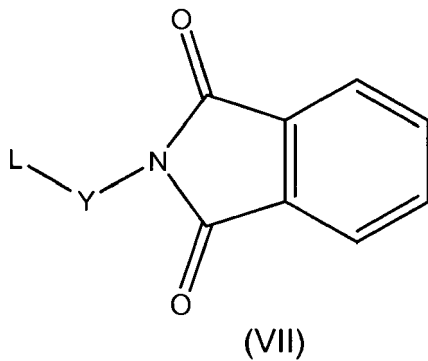
- 5 en la que PG representa un grupo protector (por ejemplo, tritilo) y L^- representa un contraión adecuado tal como Br^- . (Las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el uso de ácido trifluoroacético cuando PG representa tritilo).

Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

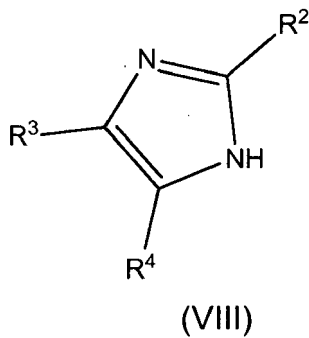
con un compuesto de fórmula (VII)



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

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

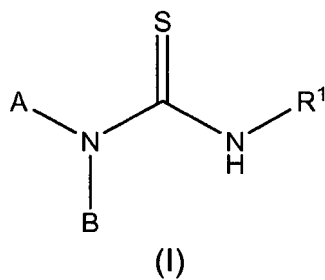
- 5 Un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VII)



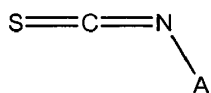
en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) y un reactivo protector adecuado (por ejemplo, clorotrifetilmetano) en un disolvente orgánico polar (por ejemplo, dimetilformamida).

- 10 Los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) o bien se conocen o bien pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos *per se*.

Alternativamente, un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en la que A y R¹ son tal como se definieron anteriormente y B representa H
comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XX)



- 15 (XX)

con un compuesto de fórmula (XXI).



(XXI)

La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente orgánico aprótico, polar (por ejemplo, THF) a temperatura elevada.

Los compuestos de fórmula (XX) y (XXI) o bien se conocen o bien pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos *per se*.

5 Usos terapéuticos

10 Sustratos fisiológicos de QC (EC) en mamíferos son, por ejemplo, los péptidos beta-amiloides (3-40), (3-42), (11-40) y (11-42), ABri, ADan, gastrina, neurotensina, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, fractalquina, orexina A, [Gln³]-glucagón(3-29), [Gln⁵]-sustancia P(5-11) y el péptido QYNAD. Para más detalles, véase la tabla 1. Los compuestos y/o las combinaciones según la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un inhibidor de QC (EC) son útiles para el tratamiento de estados que pueden tratarse mediante la modulación de la actividad de QC.

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de péptidos activos fisiológicos con un residuo de glutamina N-terminal, que son propensos a ciclarse para dar la 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 la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Desempeña un papel en la neurodegeneración, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, síndrome de Down
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN	La forma con piroglutamato desempeña un papel en la demencia británica familiar
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	La forma con piroglutamato desempeña un papel en la demencia danesa familiar
Gastrina 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (amida)	La gastrina estimula la mucosa del estómago para producir y secretar ácido clorhídrico y el páncreas para secretar sus enzimas digestivas. También estimula la contracción del músculo liso y aumenta la circulación sanguínea y la secreción de agua en el estómago y el intestino.

Neurotensina Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	La neurotensina desempeña un papel endocrino o paracrino en la regulación del metabolismo de las grasas. Provoca la contracción del músculo liso.
FPP	Amida de QEP	Un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tirotropina (TRH), se encuentra en el plasma seminal. Evidencias recientes obtenidas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostraron que FPP desempeña un papel importante en la regulación de la fertilidad del esperma.
TRH Swiss-Prot: P20396	Amida de QHP	TRH funciona como regulador de la biosíntesis de TSH en la hipófisis anterior y como neurotransmisor/neuromodulador en los sistemas nerviosos central y periférico.
GnRH Swiss-Prot: P01148	Amida de QHWSYGL RP(G)	Estimula la secreción de gonadotropinas; estimula la secreción de ambas hormonas luteinizante y foliculoestimulante.
CCL16 (citocina inducible pequeña A16) Swiss-Prot: 015467	QPKVPEW VNTPTCCLK YYEKVLPRL VGYRKALNC HLPALFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ	Muestra actividad quimiotáctica para linfocitos y monocitos pero no para 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 neutrófilos y linfocitos en reposo. Induce un flujo de calcio en células THP-1 que se desensibilizaron mediante expresión previa frente a RANTES.
CCL8 (citocina inducible pequeña A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIQRLLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Factor quimiotáctico que atrae a los monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos. Puede desempeñar un papel en la neoplasia y las respuestas inflamatorias del huésped. Esta proteína puede unirse a heparina.
CCL2 (MCP-1, citocina inducible pequeña A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	Factor quimiotáctico que atrae a los monocitos y basófilos pero no a los neutrófilos o eosinófilos. Aumenta la actividad antitumoral de los monocitos. Se ha implicado en la patogenia de enfermedades caracterizadas por infiltrados monocíticos, como psoriasis, artritis reumatoide o aterosclerosis. Puede estar implicado en el reclutamiento de monocitos en la pared arterial durante el proceso patológico de la aterosclerosis. Se une a CCR2 y CCR4.
CCL18 (citocina inducible pequeña A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLN	Factor quimiotáctico que atrae a los linfocitos pero no a los monocitos o granulocitos. Puede estar implicado en la migración de células B hacia folículos de células B en los ganglios linfáticos. Atrae a los linfocitos T indiferenciados hacia células dendríticas y macrófagos activados en los ganglios linfáticos, tiene actividad quimiotáctica para células T indiferenciadas, células T CD4+ y CD8+ y por tanto puede desempeñar un papel en respuestas inmunitarias tanto humorales como mediadas por células.

Fractalquina (neurotactina) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCAADPEKQ WVKDAMQHLDRQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFVRVP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSVVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV	La forma soluble es quimiotáctica para células T y monocitos, pero no para neutrófilos. La forma unida a membrana promueve la adhesión de esos leucocitos a células endoteliales. Puede desempeñar un papel en la regulación de la adhesión de leucocitos y procesos de migración en el endotelio. Se une a CX3CR1.
CCL7 (citocina inducible pequeña A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINSTTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL DKKTQTPKL	Factor quimiotáctico que atrae a los monocitos y eosinófilos, pero no a los neutrófilos. Aumenta la actividad antitumoral de los monocitos. También induce la liberación de gelatinasa B. Esta proteína puede unirse a heparina. Se une a CCR1, CCR2 y CCR3.
Orexina A (hipocretina-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación de la ingesta de alimentos y en los ciclos de sueño-vigilia, posiblemente mediante la coordinación de las respuestas de comportamiento y fisiológicas complejas de estas funciones homeostáticas complementarias. También desempeña un papel más amplio en la regulación homeostática del metabolismo energético, la función autónoma, el equilibrio hormonal y la regulación de los líquidos corporales. La orexina A se une tanto a OX1R como a OX2R con alta afinidad.
Sustancia P	RPK PQQFFGLM	Pertenece a las taquicininas. Las taquicininas son péptidos activos que excitan neuronas, evocan respuestas de comportamiento, son potentes vasodilatadores y secretagogos, y contraen (directa o indirectamente) muchos músculos lisos.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Actúa sobre canales de sodio regulados por voltaje.

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

Las múltiples variaciones N-terminales, por ejemplo, Abeta(3-40), Abeta(3-42), Abeta(11-40) y Abeta (11-42) pueden generarse por la enzima de escisión de la proteína precursora del amiloide en el sitio β de la enzima β -secretasa

(BACE) en diferentes sitios (Huse J.T. *et al.* 2002 J. Biol. Chem. 277 (18): 16278-16284), y/o mediante procesamiento por aminopeptidasa o dipeptidilaminopeptidasa de los péptidos de longitud completa Abeta(1-40) y Abeta(1-42). En todos los casos, la ciclación del residuo de ácido glutámico que aparece entonces en el extremo N-terminal está catalizada por QC.

5 Las células de transducción transepitelial, particularmente la célula de gastrina (G), coordinan la secreción de ácido gástrico con la llegada de alimentos al estómago. Un trabajo reciente mostró que se generan múltiples productos activos a partir del precursor de gastrina, y que existen múltiples puntos de control en la biosíntesis de gastrina. Los productos intermedios y precursores biosintéticos (progastrina y Gly-gastrinas) son supuestos factores de crecimiento; sus productos, las gastrinas amidadas, regulan la proliferación de células epiteliales, la diferenciación de células parietales productoras de ácido y células similares a las enterocromafines (ECL) secretoras de histamina, y la expresión de genes asociados con la síntesis y el almacenamiento de histamina en células ECL, así como estimulan de manera aguda la secreción de ácido. La gastrina también estimula la producción de miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que inhiben a su vez la función de las células parietales aunque estimulan el crecimiento de células epiteliales de superficie. Las concentraciones de gastrina en plasma están elevadas en sujetos con *Helicobacter pylori*, que se sabe que corren un riesgo aumentado de enfermedad por úlcera duodenal y cáncer gástrico (Dockray, G.J. 1999 J Physiol 15 315-324).

20 Se sabe que la hormona peptídica gastrina, liberada de las células G antrales, 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 de ácido mediante la unión a los receptores H(2) ubicados en células parietales. Estudios recientes sugieren que la gastrina, tanto en sus formas totalmente amidada como menos procesadas (progastrina y glicina-gastrina extendida), es también un factor de crecimiento para el tracto gastrointestinal. Se ha establecido que el principal efecto trófico de la gastrina amidada es para la mucosa oxíntica del estómago, donde provoca un aumento de la proliferación de células madre gástricas y células ECL, dando como resultado un aumento de la masa de células parietales y ECL. Por otro lado, la principal diana trófica de la gastrina menos procesada (por ejemplo, glicina-gastrina extendida) parece ser la mucosa colónica (Koh, T.J. y Chen, D. 2000 Regul Pept 9337-44).

35 La neurotensina (NT) es un neuropéptido implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia que modula específicamente sistemas de neurotransmisores que se demostró previamente que están mal regulados en este trastorno. Estudios clínicos en los que se han medido concentraciones de NT en líquido cefalorraquídeo (LCR) revelaron un subconjunto de pacientes esquizofrénicos con concentraciones disminuidas de NT en LCR que se restauran mediante el tratamiento con fármacos antipsicóticos eficaces. También existen evidencias considerables que concuerdan con la implicación de sistemas de NT en el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. Los efectos de comportamiento y bioquímicos de NT administrada en el sistema nervioso central se asemejan notablemente a los de los fármacos antipsicóticos administrados de manera sistémica, y los fármacos antipsicóticos aumentan la neurotransmisión de NT. Esta concatenación de hallazgos condujo a la hipótesis de que NT funciona como antipsicótico endógeno. Además, fármacos antipsicóticos típicos y atípicos alteran diferencialmente la neurotransmisión de NT en regiones terminales de dopamina nigroestriatal y mesolímbica, y estos efectos son predictivos de propensión a efectos secundarios y eficacia, respectivamente (Binder, E. B. *et al.* 2001 Biol Psychiatry 50 856-872).

40 El péptido promotor de la fecundación (FPP), un tripéptido relacionado con la hormona liberadora de tiotropina (TRH), se encuentra en el plasma seminal. Evidencias recientes obtenidas *in vitro* e *in vivo* mostraron que FPP desempeña un papel importante en la regulación de la fertilidad del esperma. Específicamente, FPP estimula inicialmente espermatozoides sin poder de fecundación (incapacitados) para "activarlos" y volverlos fértiles más rápidamente, pero luego detiene la capacitación de modo que los espermatozoides no experimentan una pérdida de acrosoma espontánea y, por tanto, no pierden el potencial de fecundación. Estas respuestas se imitan, y en efecto aumentan, por adenosina, que se sabe que regula la ruta de transducción de señales de 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, interaccionando los receptores de FPP de algún modo con los receptores de adenosina y las proteínas G para lograr la regulación de AC. Estos acontecimientos afectan al estado de fosforilación de tirosina de diversas proteínas, siendo algunas importantes en la "activación" inicial, estando otras posiblemente implicadas en la propia reacción del acrosoma. Calcitonina y angiotensina II, que también se encuentran en el plasma seminal, tienen efectos similares *in vitro* sobre espermatozoides incapacitados y pueden aumentar las respuestas a FPP. Estas moléculas tienen efectos similares *in vivo*, afectando a la fecundidad al estimular y luego mantener el potencial de fecundación. O bien reducciones en la disponibilidad de FPP, adenosina, calcitonina y angiotensina II o bien defectos en sus receptores contribuyen a la esterilidad masculina (Fraser, L.R. y Adeoya-Osiguwa, S. A. 2001 Vitam Horm 63, 1-28).

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

Varios 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, 131-137; Ogata, H., *et al.*, (1997) *J Pathol.* 182, 106-114); pancreatitis (Bhatia, M., *et al.*, (2005) *Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 288, G1259-G1265); enfermedad de Alzheimer (Yamamoto, M., *et al.*, (2005) *Am. J Pathol.* 166, 1475-1485); fibrosis pulmonar (Inoshima, I., *et al.*, (2004) *Am. J Physiol Lung Cell Mol. Physiol* 286, L1038-L1044); fibrosis renal (Wada, T., *et al.*, (2004) *J Am. Soc. Nephrol.* 15, 940-948) y rechazo de injertos (Saiura, A., *et al.*, (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Además, MCP-1 también podría desempeñar un papel en la gestosis (Katabuchi, H., *et al.*, (2003) *Med Electron Microsc.* 36, 253-262), como 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 aumentan en el LCR de pacientes con 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 el suero de pacientes con DCL y EA temprana (Clerici, F., *et al.*, (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

Recientemente se estudiaron varias vacunas basadas en péptidos de linfocitos T citotóxicos contra la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana y el melanoma en ensayos clínicos. Un candidato de vacuna contra el melanoma interesante solo o en combinación con otros antígenos tumorales, es el decapeptido ELA. Este péptido es un análogo peptídico inmunodominante antigénico Melan-A/MART-1, con un ácido glutámico N-terminal. Se ha notificado que el grupo amino y el grupo gamma-carboxílico de los ácidos glutámicos, así como el grupo amino y grupo gamma-carboxamida de las 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 la glutamina o el ácido glutámico N-terminal, sin pérdida de las propiedades farmacológicas. Desafortunadamente, en comparación con ELA, el derivado de ácido piroglutámico (PyrELA) y también el derivado con extremos ocupados con acetilo N-terminal (AcELA) no pudieron provocar actividad de linfocitos T citotóxicos (CTL). A pesar de las modificaciones menores aparentes introducidas en PyrELA y AcELA, estos dos derivados tienen probablemente menor afinidad que ELA por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I específico. Por consiguiente, con el fin de conservar la actividad completa de ELA, debe evitarse la formación de PyrELA (Beck A. *et al.* 2001, *J Pept Res* 57(6):528-38.).

La orexina A es un neuropéptido que desempeña un papel significativo en la regulación de la ingesta de alimentos y los ciclos de sueño-vigilia, posiblemente mediante la coordinación de las respuestas de comportamiento y fisiológicas complejas de estas funciones homeostáticas complejas. También desempeña un papel en la regulación homeostática del metabolismo energético, la función autónoma, el equilibrio hormonal y la regulación de los líquidos corporales.

Recientemente, se identificaron niveles aumentados del pentapéptido QYNAD en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes que padecen esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré en comparación con individuos sanos (Brinkmeier H. *et al.* 2000, *Nature Medicine* 6, 808-811). Existe 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 los canales de sodio dando como resultado la promoción de disfunción axónica, que están implicados en enfermedades autoinmunitarias inflamatorias del sistema nervioso central. Pero recientemente, pudo demostrarse que no es QYNAD, sino su forma con piroglutamato ciclada, pEYNAD, la que es la forma activa, que bloquea los canales de sodio dando como resultado la promoción de disfunción axónica. Los canales de sodio se expresan a alta densidad en axones mielínicos y desempeñan un papel obligatorio en la conducción de potenciales de acción a lo largo de axones dentro de la médula espinal y el cerebro de mamíferos. Por tanto, se especula que están implicados en varios aspectos de la fisiopatología de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, especialmente esclerosis múltiple, 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 el cerebro humano. La glutaminil ciclasa cataliza eficazmente la formación de pEYNAD a partir de su precursor QYNAD.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención o el alivio o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad por 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*, estados psicóticos patógenos, esquizofrenia, esterilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis maligna, melanoma, psoriasis, artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis, reestenosis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración de la ingesta de alimentos, alteración de los ciclos de sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo energético, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de los líquidos corporales, esclerosis múltiple, 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 conducir a la supresión de la fecundidad masculina.

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

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

15 Lo más preferiblemente, dicho método y usos correspondientes son para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington, que comprenden 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 usos correspondientes para el tratamiento de artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

Combinaciones farmacéuticas

20 En una 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 de la deposición de proteínas amiloides, inhibidores de la síntesis del beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.

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

25 Más específicamente, el otro agente mencionado anteriormente se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos contra beta-amiloide, inhibidores de cisteína proteasas, inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de la 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 la endopeptidasa neutra, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas de receptores 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 (interleucina 4), inhibidores de metaloproteinasas de la matriz (por ejemplo, BB 76163), interferón tau (trofoblastina) y SAIK-MS.

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

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

40 (b) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por ejemplo, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, sertralina, paroxetina,

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

(d) inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO),

(e) azapironas, por ejemplo, buspirona, tandospirona,

45 (f) inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), por ejemplo, venlafaxina, duloxetina,

(g) mirtazapina,

(h) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN), por ejemplo, reboxetina,

(i) bupropión,

(j) nefazodona,

(k) beta-bloqueantes,

(l) ligandos de receptores de NPY: agonistas o antagonistas de NPY.

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

- 5 a) inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, SC-12267, teriflunomida, MNA-715, HMR-1279 (sin. de HMR-1715, MNA-279),
- b) supresor autoinmunitario, por ejemplo, laquinimod,
- c) paclitaxel,
- 10 d) anticuerpos, por ejemplo, AGT-1, anticuerpo monoclonal anti-factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), moduladores de los receptores Nogo, ABT-874, alemtuzumab (CAMPATH), anticuerpos anti-OX40, CNTO-1275, DN-1921, natalizumab (sin. de AN-100226, Antegren, AcM contra 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,
- e) preparaciones de ácido nucleico peptídico (PNA), por ejemplo, reticulosa,
- 15 f) interferón alfa, por ejemplo, Alfaferone, interferón alfa humano (sin. de Omniferon, Alpha Leukoferon),
- g) interferón beta, por ejemplo, Frone, interferón beta-1a como Avonex, Betron (Rebif), análogos de interferón beta, proteína de fusión interferón beta-transferrina, interferón beta-1b recombinante como Betaseron,
- h) interferón tau,
- 20 i) péptidos, por ejemplo, AT-008, Anergix.MS, Immunokine (alpha-Immunokine-NNSO3), péptidos cíclicos como ZD-7349,
- j) enzimas terapéuticas, por ejemplo, CD8 soluble (CD8s),
- k) plásmido que codifica para citocinas y plásmido que codifica para autoantígenos específicos de esclerosis múltiple, por ejemplo, BHT-3009;
- l) inhibidor de TNF-alfa, por ejemplo, BLX-1002, talidomida, SH-636,
- 25 m) antagonistas de TNF, por ejemplo, solimastat, lenercept (sin. de RO-45-2081, Tenefuse), onercept (sTNFR1), CC-1069,
- n) TNF-alfa, por ejemplo, etanercept (sin. de Enbrel, TNR-001)
- o) antagonistas de CD28, por ejemplo, abatacept,
- p) inhibidores de tirosina cinasa Lck,
- 30 q) inhibidores de la catepsina K,
- r) análogos de la proteína transportadora de membrana con selección como diana de neuronas, taurina y el inhibidor de calpaína derivada de plantas, leupeptina, por ejemplo, Neurodur,
- s) antagonista del receptor 1 de quimiocinas (CCR1), por ejemplo, BX-471,
- t) antagonistas de CCR2,
- 35 u) antagonistas de receptores 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 de tosil-prolina-fenilalanina de la interacción VLA-4/VCAM, por ejemplo, TBC-3342,
- x) inhibidores de moléculas de adhesión celular, por ejemplo, TBC-772,
- 40 y) oligonucleótidos antisentido, por ejemplo, EN-101,
- z) antagonistas de la unión de la cadena ligera de inmunoglobulina (IgLC) libre a receptores de mastocitos, por ejemplo, F-991,

- aa) antígenos inductores de apoptosis, por ejemplo, Apogen MS,
- bb) agonista de receptores adrenérgicos alfa-2, por ejemplo, tizanidina (sin. de Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),
- 5 cc) copolímero de L-tirosina, L-lisina, L-ácido glutámico y L-alanina, por ejemplo, acetato de glatirámico (sin. de Copaxone, COP-1, Copolymer-1),
- dd) moduladores de la topoisomerasa II, por ejemplo, clorhidrato de mitoxantrona,
- ee) inhibidor de la adenosina desaminasa, por ejemplo, cladribina (sin. de Leustatin, Mylinax, RWJ-26251),
- ff) interleucina 10, por ejemplo, ilodecaquiina (sin. de Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- gg) antagonistas de interleucina 12, por ejemplo, lisofilina (sin. de CT-1501R, LSF),
- 10 hh) etanaminio, por ejemplo, SRI-62-834 (sin. de CRC-8605, NSC-614383),
- ii) inmunomoduladores, por ejemplo, SAIK-MS, PNU-156804, péptido de alfa-fetoproteína (AFP), IPDS,
- jj) agonistas del receptor de retinoides, por ejemplo, adapaleno (sin. de Differin, CD-271),
- kk) TGF-beta, por ejemplo, GDF-1 (factor de crecimiento y diferenciación 1),
- ll) TGF-beta-2, por ejemplo, BetaKine,
- 15 mm) inhibidores de MMP, por ejemplo, Glycomed,
- nn) inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo, RPR-122818,
- oo) inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa, por ejemplo, 9-(3-piridilmetil)-9-desazaguanina, peldesina (sin. de BCX-34, TO-200),
- pp) antagonistas de integrina alfa-4/beta-1, por ejemplo, ISIS-104278,
- 20 qq) integrina alfa-4 antisentido (CD49d), por ejemplo, ISIS-17044, ISIS-27104,
- rr) agentes inductores de citocinas, por ejemplo, nucleósidos, ICN-17261,
- ss) inhibidores de citocinas,
- tt) vacunas de proteínas de choque térmico, por ejemplo, HSPPC-96,
- uu) factores de crecimiento de neuregulina, por ejemplo, GGF-2 (sin. de neuregulina, factor de crecimiento glial 2),
- 25 vv) inhibidores de la catepsina S,
- ww) análogos de bropirimina, por ejemplo, PNU-56169, PNU-63693,
- xx) inhibidores de la proteína quimioatrayente de monocitos 1, por ejemplo, inhibidores de bencimidazoles como MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.
- 30 Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración parenteral, enteral u oral, que comprenden al menos un inhibidor de QC, opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente.
- Estas combinaciones proporcionan un efecto particularmente beneficioso. Por tanto, se muestra que tales combinaciones son eficaces y útiles para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Por consiguiente, la invención proporciona un método para el tratamiento de estos estados.
- 35 El método comprende o bien la coadministración de al menos un inhibidor de QC y al menos uno de los otros agentes o bien 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 independientes de cada agente.
- 40 Se describen anticuerpos contra beta-amiloide y composiciones que contienen los mismos, por ejemplo, en los documentos WO 2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233, WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO

2006/008661, WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193, WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.

Los anticuerpos contra beta-amiloide pueden seleccionarse de, por ejemplo, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos o humanizados. Además, dichos anticuerpos pueden ser útiles para desarrollar terapias inmunitarias activas y pasivas, es decir vacunas y anticuerpos monoclonales. Ejemplos adecuados de anticuerpos contra beta-amiloide son ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); la terapéutica con nanocuerpos de Ablynx/Boehringer Ingelheim; anticuerpos monoclonales humanizados específicos contra beta-amiloide de Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); bapineuzumab (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) y anticuerpos contra beta-amiloide de Mindset BioPharmaceuticals Inc.

Se prefieren especialmente los anticuerpos, que reconocen el extremo N-terminal del péptido A β . Un anticuerpo adecuado, que reconoce el extremo N-terminal de A β es, por ejemplo, Acl-24 (AC Immune SA). Se da a conocer un anticuerpo monoclonal contra el péptido beta-amiloide en el documento WO 2007/068412. Se dan a conocer anticuerpos quiméricos y humanizados respectivos en el documento WO 2008/011348. Se da a conocer un método para producir una composición de vacuna para tratar una enfermedad asociada con el amiloide en el documento WO 2007/068411.

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

Ejemplos de potenciadores de PIMT adecuados son 10-aminoalifatil-dibenzo[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 de PIMT descritos en el documento WO 2004/039773.

Se describen inhibidores de beta-secretasas 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, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6.562.783, WO02/098849 y WO02/096897.

Ejemplos adecuados de inhibidores de beta-secretasas para el fin de la presente invención son WY-25105 (Wyeth); Posiphen, (+)-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 Kyoto); 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.).

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, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6.713.276, US 6.686.449, WO03/091278, US 6.649.196, US 6.448.229, WO01/77144 y WO01/66564.

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

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; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/011581, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 y WO2006/068978.

Inhibidores de DP IV adecuados para 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 (Probiobdrug AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.); y NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

Otros inhibidores de DP IV preferidos son

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

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

(iii) peptidilcetonas, dadas a conocer en el documento WO 03/033524;

(vi) aminocetonas sustituidas, dadas a conocer en el documento WO 03/040174;

(v) inhibidores de DP IV activos por vía tópica, dados a conocer en el documento WO 01/14318;

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

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

Inhibidores de la síntesis del 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.).

Inhibidores de la deposición de proteínas amiloides 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.); Colostrinin (ReGen Therapeutics plc.); tramiprosato (Neurochem); AdPEDI-(beta-amiloide(1-6)11) (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Fundación Mayo); SP-08 (Universidad de Georgetown); ACU-5A5 (Acumen / Merck); transtiretina (Universidad Estatal de Nueva York); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebryl (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 y CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.).

Inhibidores de PDE-4 adecuados para el fin de la presente invención son, por ejemplo, doxofilina (Instituto Biológico

Chemioterapica ABC SpA.); colirios de idutilast, tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); teofilina (Elan Corp.); cilomilast (GlaxoSmithKline plc.); Atopik (Barrier Therapeutics Inc.); tofomilast, CI-1044, PD-189659, CP-220629, inhibidor de PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); arofilina, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); roflumilast, hidroxipumafentrina (Altana AG), tetomilast (Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.); tipelukast, ibudilast (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Corp.); oglemilast, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV.); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 y RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Un inhibidor de PDE-4 preferido es Rolipram.

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.

Inhibidores de MAO adecuados para el fin de la presente invención son, por ejemplo, linezolid (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (Instituto de Investigación Farmacéutica RW Johnson); budipino (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); isocarboxazida; fenelzina; tranilcipromina; indantadol (Chiesi Farmaceutici SpA.); moclobemida (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); desoxipeganina (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); bifemelano (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); esuprona (BASF AG); rasagilina (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ladostigil (Universidad Hebrea de Jerusalén); safinamida (Pfizer) y NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.).

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

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

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

Se prefieren según la presente invención los antagonistas de los receptores de NPY.

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

Antagonistas de los receptores de NPY que pueden mencionarse incluyen los dados a conocer 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, las patentes estadounidenses n.ºs 5.552.411, 5.663.192 y 5.567.714; 6.114.336, la solicitud de patente japonesa JP 09157253; las solicitudes de patente internacional WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 y WO 99/15498; la patente estadounidense n.º 5.328.899; la solicitud de patente alemana DE 393 97 97; las solicitudes de patente europea EP 355 794 y EP 355 793; y las solicitudes de patente japonesa JP 06116284 y JP 07267988. Los

antagonistas de NPY preferidos incluyen aquellos compuestos que se dan a conocer específicamente en estos documentos de patente. Compuestos más preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos y de base no peptídica. Antagonistas de NPY basados en aminoácidos y de base no peptídica que pueden mencionarse incluyen los dados a conocer 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, WO 98/07420 y WO 99/15498; las patentes estadounidenses n.ºs 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 de base no peptídica preferidos incluyen aquellos compuestos que se dan a conocer específicamente en estos documentos de patente.

Compuestos particularmente preferidos incluyen antagonistas de NPY basados en aminoácidos. Los compuestos basados en aminoácidos que pueden mencionarse incluyen los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 o, preferiblemente, el documento WO 99/15498. Los antagonistas de NPY basados en aminoácidos preferidos incluyen los que se dan a conocer 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.

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 A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth) y CI-101 7/ (PD-151832) (Pfizer Inc.).

Se describen inhibidores de la 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, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 y WO92/19238.

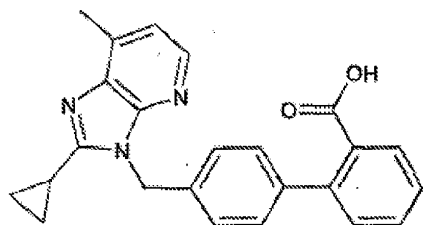
Inhibidores de la acetilcolinesterasa adecuados para el fin de la presente invención son, por ejemplo, donepezilo (Eisai Co. Ltd.); rivastigmina (Novartis AG); (-)-fenserina (TorreyPines Therapeutics); ladostigil (Universidad Hebrea de Jerusalén); huperzina A (Fundación Mayo); galantamina (Johnson &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

Se describen antagonistas de receptores 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, WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044, WO98/10757, WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318, WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594, WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 y WO93/25534.

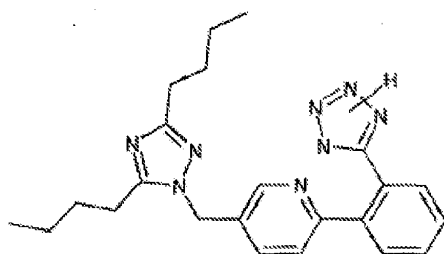
Antagonistas de receptores de NMDA adecuados para el fin de la presente invención son, por ejemplo, memantina (Merz & Co. GmbH); topiramato (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Centro para el Estudio Neurológico); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); neramexano (MRZ-2/579) (Merz y Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); dexanabinol (HU-211; sinnabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Universidad de Dalhousie); indantadol (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); perzinfotel (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); traxoprodilo (CP-101606), besonprodilo (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); delucemina (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); acamprosato (Synchronuron LLC.); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-quinurena (4-Cl-KYN)), ácido 7-cloro-quinurénico (7-Cl-KYNA) (Vista-Gen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); himantano (clorhidrato de 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,

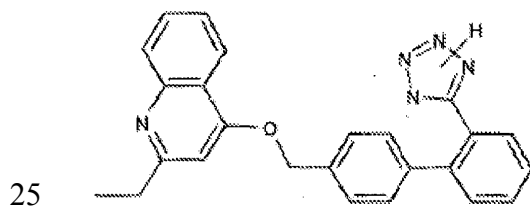
- reestenosis o artritis, administrando un inhibidor de QC en combinación con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); bloqueantes de los receptores de angiotensina II; diuréticos; bloqueantes de los canales de calcio (CCB); beta-bloqueantes; inhibidores de la agregación plaquetaria; moduladores de la absorción de colesterol; inhibidores de la HMG-Co-A reductasa;
- 5 compuestos que aumentan las lipoproteínas de alta densidad (HDL); inhibidores de la renina; inhibidores de IL-6; corticosteroides antiinflamatorios; agentes antiproliferativos; donadores de óxido nítrico; inhibidores de la síntesis de matriz extracelular; inhibidores de la transducción de señales de citocinas o factores de crecimiento; antagonistas de MCP-1 e inhibidores de tirosina cinasas que proporcionan efectos terapéuticos beneficiosos o sinérgicos con respecto a cada componente solo como monoterapia.
- 10 Se entiende que los bloqueantes de los receptores de angiotensina II son aquellos principios activos que se unen al subtipo de receptor AT₁ del receptor de la angiotensina II pero que no dan como resultado la activación del receptor. Como consecuencia del bloqueo del receptor AT₁, estos antagonistas pueden emplearse, por ejemplo, como agentes antihipertensores.
- 15 Los bloqueantes de los receptores de angiotensina II adecuados que pueden emplearse en la combinación de la presente invención incluyen antagonistas del receptor AT₁ que tienen diferentes características estructurales, se prefieren aquéllos con estructuras no peptídicas. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en valsartán (documento EP 443983), losartán (documento EP 253310), candesartán (documento EP 459136), eprosartán (documento EP 403159), irbesartán (documento EP 454511), olmesartán (documento EP 503785), tasosartán (documento EP 539086), telmisartán (documento EP 522314), el
- 20 compuesto con la designación E-41 77 de fórmula



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



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



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

Antagonistas del receptor AT₁ preferidos son aquellos agentes que se han aprobado y han llegado al mercado, el más preferido es valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina para dar angiotensina II con inhibidores de ACE es una variante satisfactoria para la regulación de la tensión arterial y, por tanto, también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de hipertensión.

- Un inhibidor de ACE adecuado que va a emplearse en la combinación de la presente invención es, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilat; captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35

Inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que se han comercializado, los más preferidos son benazepril y enalapril.

5 Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clorotalidona. El diurético más preferido es hidroclorotiazida. Un diurético comprende además un diurético ahorrador de potasio tal como amilorida o triameterina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

La clase de CCB comprende esencialmente dihidropiridinas (DHP) y compuestos distintos de DHP, tales como CCB de tipo diltiazem y CCB de tipo verapamilo.

10 Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente un representante de DHP seleccionado del grupo que consiste en amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y nivaldipino, y es preferiblemente un representante distinto de DHP seleccionado del grupo que consiste en flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradil, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos antihipertensores, contra la angina de pecho o antiarrítmicos.

15 Los CCB preferidos comprenden amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y verapamilo o, por ejemplo, dependiendo del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se prefiere especialmente como DHP el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente el besilato. Un representante especialmente preferido de los compuestos distintos de DHP es el verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, del mismo.

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

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

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

35 Se entiende que los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa (también denominados inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa o estatinas) son aquellos principios activos que pueden usarse disminuir los niveles de lípidos incluyendo el colesterol en sangre.

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

Inhibidores preferidos de la HMG-Co-A reductasa son aquellos agentes, que se han comercializado, los más preferido son atorvastatina, pitavastatina o simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

45 Los compuestos que aumentan el HDL incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Los ejemplos de inhibidores de CETP incluyen JTT705 dado a conocer en el ejemplo 26 de la patente estadounidense n.º 6.426.365 concedida el 30 de julio de 2002, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 La inhibición de la inflamación mediada por interleucina 6 puede lograrse indirectamente a través de la regulación de la síntesis de colesterol endógeno y la depleción de isoprenoides o mediante la inhibición directa de la ruta de transducción de señales que utiliza inhibidor/anticuerpo de interleucina 6, inhibidor/anticuerpo del receptor de interleucina 6, oligonucleótido antisentido (ASON) de interleucina 6, inhibidor/anticuerpo de la proteína gp130, inhibidores/anticuerpos de tirosina cinasas, inhibidores/anticuerpos de serina/treonina cinasa, inhibidores/anticuerpos de proteína cinasa activada por mitógeno (MAP), inhibidores/anticuerpos de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), inhibidores/anticuerpos de factor nuclear kappaB (NF-κB), inhibidores/anticuerpos de IκB cinasa (IKK), inhibidores/anticuerpos de proteína activadora 1 (AP-1), inhibidores/anticuerpos de factores de transcripción STAT, IL-6 alterada, péptidos parciales de IL-6 o el receptor de IL-6 o proteína SOCS (supresores de la señalización

55

de citocinas), activadores/ligandos de PPAR-gamma y/o PPAR-beta/delta o un fragmento funcional de los mismos.

Un corticosteroide antiinflamatorio adecuado es dexametasona.

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

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

- 5 Un inhibidor de la transducción de señales de citocinas o factores de crecimiento adecuado es, por ejemplo, el inhibidor de ras R115777.

Un inhibidor de tirosina cinasas adecuado es tirfostina.

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

- 10 Los antagonistas de MCP-1 pueden seleccionarse, por ejemplo, de anticuerpos anti-MCP-1, preferiblemente anticuerpos monoclonales o monoclonales humanizados, inhibidores de la expresión de MCP-1, antagonistas de CCR2, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de la expresión del gen de VCAM-1 y anticuerpos monoclonales anti-C5a.

- 15 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, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

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

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

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

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

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

- 45 En particular, se consideran las siguientes combinaciones:

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con atorvastatina para el tratamiento y/o la prevención de arteriosclerosis,
- 50 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente rapamicina para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC

- seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con agentes inmunosupresores, preferiblemente paclitaxel para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- 5 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de AChE, preferiblemente donepezilo, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con interferones, preferiblemente Aronex, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- 10 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con interferones, preferiblemente Betaferon, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con interferones, preferiblemente Rebif, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- 15 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con Copaxone, para la prevención y/o el tratamiento de esclerosis múltiple,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis,
- 20 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide,
- 25 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con dexametasona, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A-reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de reestenosis, en el que el inhibidor de la 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 QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de aterosclerosis en el que el inhibidor de la HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 35 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de HMG-Co-A reductasa, para la prevención y/o el tratamiento de artritis reumatoide en el que el inhibidor de la HMG-Co-A-reductasa se selecciona de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina,
- 40 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con anticuerpos contra beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el anticuerpo contra beta-amiloide es Acl-24,
- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con anticuerpos contra beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el anticuerpo contra beta-amiloide es Acl-24,
- 45 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con anticuerpos contra beta-amiloide para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el anticuerpo contra beta-amiloide es Acl-24,
- 50 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de beta-secretasas para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de beta-secretasas se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,

- un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de beta-secretasas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de beta-secretasas se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS-21166,
- 5 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de beta-secretasas para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el inhibidor de beta-secretasas se selecciona de WY-25105, GW-840736X y CTS21166,
- 10 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de gamma-secretasas para la prevención y/o el tratamiento de deterioro cognitivo leve, en el que el inhibidor de gamma-secretasas se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- 15 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de gamma-secretasas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en el que el inhibidor de gamma-secretasas se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124,
- 20 - un inhibidor de QC, preferiblemente un inhibidor de QC de fórmula (I), más preferiblemente un inhibidor de QC seleccionado de uno cualquiera de los ejemplos 1-71, en combinación con inhibidores de gamma-secretasas para la prevención y/o el tratamiento de neurodegeneración en síndrome de Down, en el que el inhibidor de gamma-secretasas se selecciona de LY-450139, LY-411575 y AN-37124.

Una terapia de combinación de este tipo es en particular útil para EA, EAF, DDF y neurodegeneración en síndrome de Down así como aterosclerosis, artritis reumatoide, reestenosis y pancreatitis.

Tales terapias de combinación podrían dar como resultado un mejor efecto terapéutico (menos proliferación así como menos inflamación, un estímulo para la proliferación) del que se produciría con cualquier agente solo.

- 25 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 al presente documento como referencia.

Composiciones farmacéuticas

- 30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, al menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente puede usarse como principio(s) activo(s). El/los principio(s) activo(s) se mezcla(n) de forma íntima con un portador farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por
- 35 ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de
- 40 dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden dotarse de un recubrimiento de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para formas parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación.

- 45 También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del/de los principio(s) activo(s) necesario(s) para suministrar una dosis eficaz tal como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, desde aproximadamente
- 50 0,03 mg hasta 100 mg/kg (preferido, 0,1 - 30 mg/kg) y pueden administrarse a una dosificación de 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 dosificaciones pueden variarse dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad del estado que esté tratándose y el compuesto que esté empleándose. Puede emplearse el uso de o bien administración diaria o bien dosificación periódica posterior.

- 55 Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones de líquido o aerosol medidas, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyector o supositorios; para administración oral, parenteral,

intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición pueden presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, componentes de preparación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, quiere decirse que el principio activo se dispersa uniformemente en la totalidad de la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación 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.

Los comprimidos o las pastillas de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la pastilla puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de una envoltura sobre el 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 se retarde su liberación. Una variedad de materiales pueden usarse para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a 50 mg, de cada compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como pastillas, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación programada y de liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, pueden administrarse compuestos de la presente invención en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, pueden administrarse compuestos para la presente invención en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente en la totalidad del régimen de dosificación.

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

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión con sabor adecuados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, goma tragacanto, goma arábiga, metil-celulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y disoluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea la administración intravenosa.

Los compuestos o las combinaciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como

colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

También pueden administrarse compuestos o combinaciones de la presente invención mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales en los que se acoplan moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos direccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-poli-lisina sustituido con residuo palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles en la consecución de la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

Pueden administrarse compuestos o combinaciones de esta invención en cualquiera de las composiciones anteriores y según regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos abordados.

La dosificación diaria de los productos puede variarse a lo largo de un amplio intervalo de desde 0,01 hasta 1.000 mg por mamífero al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada principio activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que vaya a tratarse. Habitualmente se suministra una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos o las combinaciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

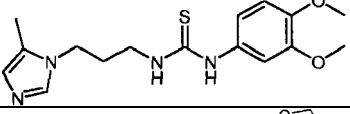
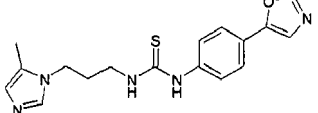
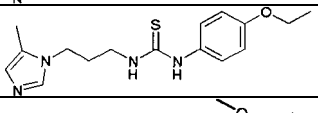
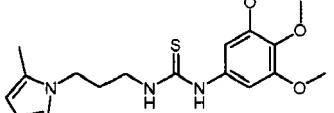
Las dosificaciones óptimas que han de administrarse pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración, y el avance del estado patológico. Además, factores asociados con el paciente particular que esté tratándose, incluyendo la edad, el peso, la dieta del paciente y el momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

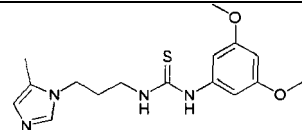
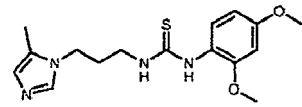
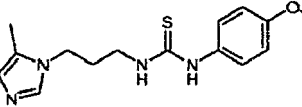
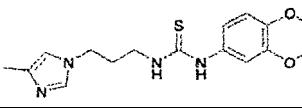
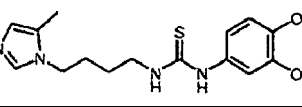
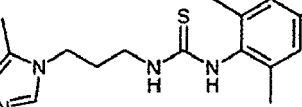
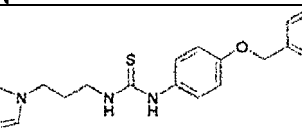
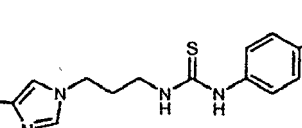
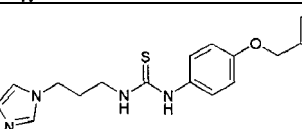
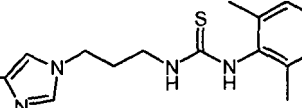
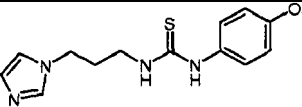
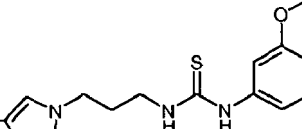
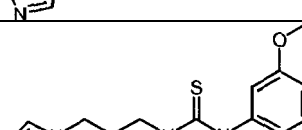
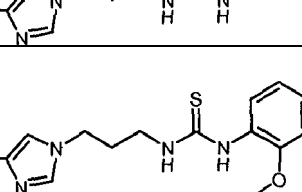
En un aspecto adicional, la invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con al menos uno de los otros agentes mencionados anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

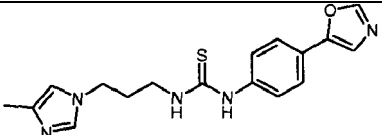
Las composiciones están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria en una cantidad apropiada para la dosificación diaria relevante.

Las dosificaciones adecuadas, incluyendo especialmente las dosificaciones unitarias, de los compuestos de la presente invención incluyen las dosificaciones conocidas incluyendo dosis unitarias para estos compuestos tal como se describe o hace referencia en un texto de referencia tal como las Farmacopeas Británica y de los EE.UU., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, véase la 31ª edición, página 341 y las páginas citadas en la misma) o las publicaciones mencionadas anteriormente.

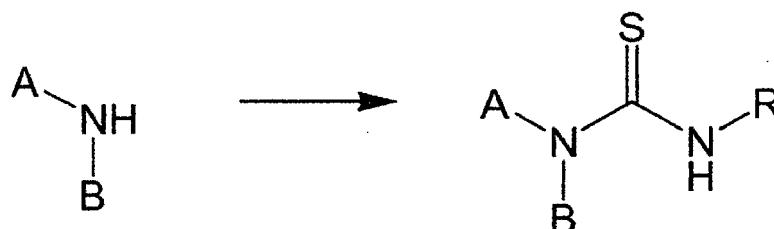
Ejemplos

Ej.	Nombre	Estructura	PM	[M+H] ⁺ det.	K _i [μM]	Cl ₅₀ [μM]
1	1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		334,44	335,1	0,006	
2	1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(4-(oxazol-5-il)fenil)tiourea		341,13	342,1	0,035	0,357
3	1-(4-etoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		318,44	319,1	0,032	0,409
4	1-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		364,46	365,2	0,015	0,134

5	1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		334,44	335,1	0,024	0,307
6	1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		334,44	335,2	0,028	0,185
7	1-(4-metoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		304,41	305,0	0,032	0,272
8	1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		334,44	335,4	0,060	
31	1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil)tiourea		348,46	349,2	0,027	0,650
32	1-mesitil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		316,46	317,3	0,041	0,222
33	1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		380,50	381,3	0,025	0,184
34	1-(4-metoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		304,41	305,2		5,3
35	1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		380,50	381,3	0,272	1,99
36	1-mesitil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		316,46	317,1	0,412	4,22
37	1-(4-etoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		318,43	319,1		5,47
38	1-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		364,46	365,3	0,258	2,88
39	1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		334,43	335,1	0,496	4,10
40	1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea		334,43	335,1	0,513	4,61

41	1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(4-(oxazol-5-il)fenil)tiourea		341,43	342,1		6,08
----	------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------	-------	--	------

Descripción general de la síntesis



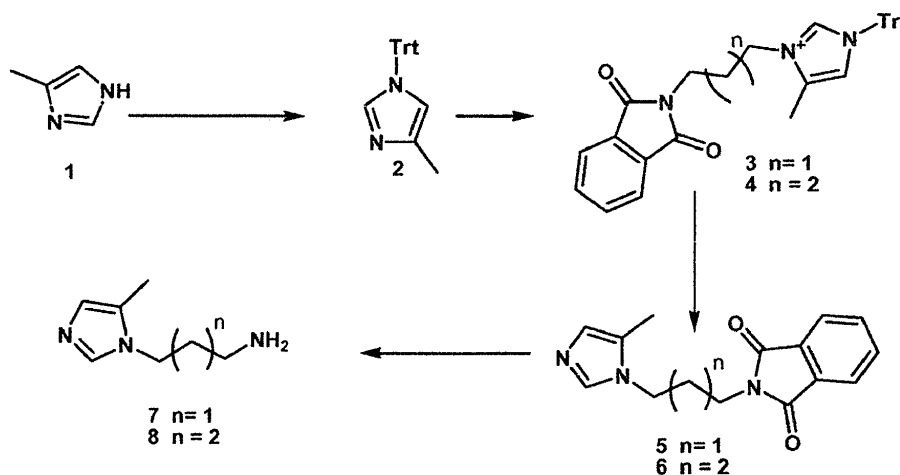
Esquema 1: Síntesis de los derivados de tiourea

5 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-ariltioureas, ejemplos 1-8, 31

10 Se disolvieron las aminas o bien 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (1 eq.) o bien 4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butan-1-amina (8) (1 eq.) o bien 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (12) (1 eq.) y el isotiocianato correspondiente (1 eq.) en 20 ml de EtOH seco y se calentó la disolución a reflujo durante 3 h. Se eliminó el disolvente y se purificaron los productos por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

Descripción detallada de la síntesis

Síntesis de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (5) y 4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butan-1-amina (8)



Esquema 2: Síntesis de las 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)alquil-1-aminas (7 y 8)

15 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (7)

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

20 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.). Se agitó la mezcla durante 3,5 h. Se separó por filtración el precipitado y se lavó por medio de dimetilformamida enfriada con hielo (2x50 ml) y agua (2x50 ml). Tras la eliminación del disolvente, se secó el producto restante sobre P_4O_{10} .

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

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

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

orgánico. Se realizó purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

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

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

- 5 Se disolvió bromuro de 1-tritil-3-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-1,4-dimetil-1H-imidazol-3-io (7,86 mmol) en una disolución con agitación que contenía metanol (20 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Tras eliminarse el disolvente y purificarse el aceite restante mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

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

10 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (7)

- 15 Se disolvieron 2-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)isoindolin-1,3-diona (8,92 mmol, 1 eq.) y monohidrato de hidrazina (17,84 mmol, 2 eq.) en EtOH seco (50 ml). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche, luego se concentró la mezcla hasta un volumen de 25 ml. Después de eso, se añadió ácido clorhídrico (conc., 55 ml) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Se separó por filtración el precipitado formado. Se enfrió el filtrado hasta 0°C y se añadió NaOH sólido hasta alcanzarse un valor de pH final de 10-12. Se extrajo la disolución acuosa por medio de CHCl_3 (3x50 ml). Se secaron sobre Na_2SO_4 las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

Rendimiento: 0,74 g (60%)

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

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 499,78 MHz): δ 1,79-1,847 (m, 2H); 2,179 (s, 3H); 2,694-2,721 (m, 2H); 3,891-3,920 (m, 2H); 6,731 (s, H); 7,240 (s, disolv.); 7,380 (s, H); ESI-MS m/z: 140,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 279,4 ($2\text{M}+\text{H}^+$); HPLC ($\lambda = 214$ nm) t.r.: tiempo muerto (100%)

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

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

Se suspendió 4-metil-1-tritil-1H-imidazol (2) (6,32 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió 2-(4-bromobutil)isoindolin-1,3-diona (6,32 mmol, 1 eq.). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente orgánico por medio de presión reducida dando como resultado 4 g de. Se realizó purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

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

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

- 35 Se disolvió bromuro de 1-tritil-3-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butil]-1,4-dimetil-1H-imidazol-3-io (4) (4,68 mmol, 1 eq.) en una disolución con agitación que contenía metanol (20 ml) y ácido trifluoroacético (4 ml). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche. Luego se eliminó el disolvente orgánico por medio de presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

Rendimiento: 1,35 g (100%).

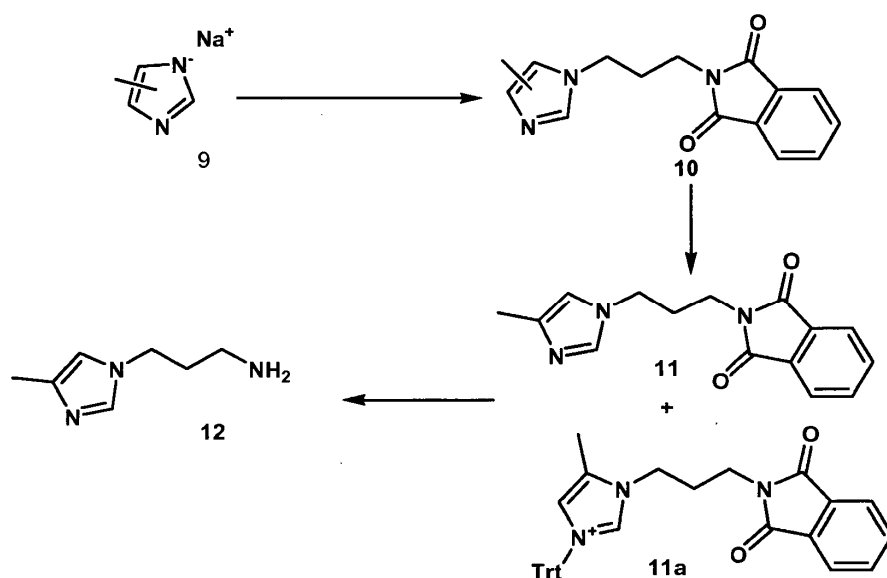
4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil-1-amina (8)

- 40 Se disolvió 2-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil)isoindolin-1,3-diona (4,77 mmol, 1 eq.), monohidrato de hidrazina (9,57 mmol, 2 eq.) en 30 ml de EtOH seco. Se mantuvo la mezcla a reflujo durante la noche, luego se concentró la mezcla hasta un volumen de 25 ml. Después de eso, se añadió ácido clorhídrico (conc., 55 ml) se añadió y se calentó la mezcla hasta 50°C durante y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Se separó por filtración el precipitado formado. Se enfrió el filtrado hasta 0°C y se añadió NaOH sólido hasta alcanzarse un valor de pH final de 10-12. Se extrajo la disolución acuosa por medio de CHCl_3 (3x50 ml). Se secaron sobre Na_2SO_4 las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

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

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

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



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

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

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

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

- 10 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 (11)

- 15 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 (22,65 mmol, 1 eq.) y cloruro de tritilo (13,6 mmol, 0,6 eq.) en 40 ml de diclorometano y se mantuvo a una temperatura de 0°C durante 10 min y 1,5 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y presión se purificó el sólido restante por medio de cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y un gradiente de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$.

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

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

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

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

30 Método de HPLC semipreparativa

- El sistema consistía en el dispositivo Alpha Crom Varian PrepStar (modelo 218) equipado con una columna semipreparativa Luna[®] 10 μ C18(2) 100A (Phenomenex, longitud: 250 mm, diámetro: 21 mm). Se purificaron los compuestos usando un gradiente a una velocidad de flujo de 21 ml/min; mediante el cual el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, que contenían ambos el 0,04% (v/v) de ácido trifluoroacético aplicando el siguiente gradiente: 0 min - 32 min, el 20 - 95% de (A)

35

Síntesis de ejemplosEjemplo 1: 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,069 g, 0,5 mmol) y 4-isotiocianato-1,2-dimetoxibenceno (0,10 g, 0,5 mmol) tal como se describió anteriormente.

- 5 Rendimiento: 0,068 g (40,7%). p.f.: 139,0-140,0°C; ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,01-2,04 (m; 2H); 2,15 (s; 3H); 3,62-3,67 (m; 2H); 3,83 (s; 3H); 3,85-3,89 (m; 5H); 6,01 (s a; H); 6,70-6,75 (m; 2H); 6,84-6,86 (m; H); 7,24 (s; H); 7,35 (s; H); 7,72 (s; H); EM: m/z 335,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [A]) t.r.: 17,20 min (96,0%)

Ejemplo 2: 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(4-(oxazol-5-il)fenil)tiourea

- 10 Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,198 g, 1,43 mmol) y 5-(4-isotiocianatofenil)oxazol (0,29 g, 1,43 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,060 g (12,3%). p.f.: °C; ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ 2,02-2,11 (m; 2H); 2,29 (s; 3H); 3,47-3,50 (m; 2H); 4,16-4,20 (m; 2H); 7,41 (s; H); 7,57-7,62 (m; 4H); 8,37 (s; H); 8,39-8,43 (m; H); 9,09 (s; H); 10,21 (s a; H); EM: m/z 342,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) t.r.: 10,05 min (100%)

Ejemplo 3: 1-(4-etoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

- 15 Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,198 g, 1,43 mmol) y 1-isotiocianato-4-etoxibenceno (0,256 g, 1,43 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,40 g (88,0%). p.f.: °C; ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 1,38 (t. J=6,9 Hz; 3H); 2,14-2,19 (m; 2H); 2,29 (s; 3H); 3,61-3,65 (m; 2H); 3,98 (q. J=7,01 Hz; 2H); 4,18-4,21 (m; 2H); 6,80-6,83 (m; 2H); 6,95 (2; H); 7,25-7,27 (m; H); 7,74 (s a; H); 8,62 (s a; H); 9,12 (s; H); EM: m/z 319,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) t.r.: 11,31 min (100%)

Ejemplo 4: 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,198 g, 1,43 mmol) y 5-isotiocianato-1,2,3-trimetoxibenceno (0,322 g, 1,43 mmol) tal como se describió anteriormente.

- 25 Rendimiento: 0,49 g (94,0%). p.f.: °C; ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,19-2,22 (m; 2H); 2,31 (s; 3H); 3,61-3,67 (m; 2H); 3,79 (s; 6H); 3,80 (s; 3H); 4,23-4,26 (m; 2H); 6,79 (s; 2H); 6,67 (s; H); 8,14 (s a; H); 8,95 (s a; H); 9,28 (s; H); EM: m/z 365,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) t.r.: 9,68 min (100%)

Ejemplo 5: 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,198 g, 1,43 mmol) y 1-isotiocianato-3,5-dimetoxibenceno (0,279 g, 1,43 mmol) tal como se describió anteriormente.

- 30 Rendimiento: 0,44 g (93,3%). p.f.: °C; ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,17-2,19 (m; 2H); 2,29 (s; 3H); 3,63-3,66 (m; 2H); 3,73 (s; 6H); 4,19-4,22 (m; 2H); 6,22-6,23 (m; H); 6,70-6,71 (m; 2H); 6,94 (s; H); 8,02 (s a; H); 8,93 (s a; H); 9,07 (s; H); EM: m/z 335,1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) t.r.: 11,17 min (100%)

Ejemplo 6: 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,198 g, 1,43 mmol) y 1-isotiocianato-2,4-dimetoxibenceno (0,279 g, 1,43 mmol) tal como se describió anteriormente.

- 35 Rendimiento: 0,42 g (88,0%). p.f.: °C; ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,00-2,06 (m; 2H); 2,16 (s; 3H); 3,62-3,66 (m; 2H); 3,80 (s; 3H); 3,81 (s; 3H); 3,86-3,89 (m; 2H); 5,92 (s; H); 6,47-6,50 (m; H); 6,52 (s; H); 6,72 (s; H); 7,09-7,11 (m; H); 7,30 (s; H); 7,34 (s; H); EM: m/z 335,2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) t.r.: 10,13 min (100%)

Ejemplo 7: 1-(4-metoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

- 40 Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,198 g, 1,43 mmol) y 1-isotiocianato-4-metoxibenceno (0,236 g, 1,43 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,43 g (100%). p.f.: °C; ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,00-2,06 (m; 2H); 2,16 (s; 3H); 3,62-3,66 (m; 2H); 3,81 (s; 3H); 3,86-3,88 (m; 2H); 5,89 (s; H); 6,71 (s; H); 6,91-6,94 (m; 2H); 7,09-7,13 (m; 2H); 7,25 (s; H); 7,35 (s; H); EM: m/z 305,0 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) t.r.: 9,39 min (100%)

Ejemplo 8: 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

- 45 Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil-amina (7) (0,07 g, 0,50 mmol) y 1-isotiocianato-3,4-dimetoxibenceno (0,10 g, 0,50 mmol).

Rendimiento: 0,068 g (40,7%); p.f.: 139,0-140,0°C; ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 2,01-2,04 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,62-3,67 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85-3,89 (m, 5H); 6,01 (s a, H); 6,70-6,75 (m, 2H); 6,84-6,86 (m, H); 7,24 (s, H); 7,35 (s, H); 7,72 (s, H); EM m/z 335,1 (M+H)⁺; ESI-FTICR-EM: m/z 335,15361 ([M+H]⁺, calc. para C₁₆H₂₃O₂N₄S⁺ 335,15362); HPLC (λ = 214 nm, [A]): t.r. 17,20 min (96,0%).

5 Ejemplo 31: 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil-amina (0,153 g, 1,0 mmol) y 4-isotiocianato-1,2-dimetoxibenceno (0,16 g, 1,0 mmol) tal como se describió anteriormente.

10 Rendimiento: 0,29 g (83,0%). ¹H-RMN: (CDCl₃) δ 1,67-1,71 (m, 2H); 1,93-1,99 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 3,69-3,73 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,11-4,14 (m, 2H); 6,80-6,87 (m a, 2H); 6,94-7,04 (m a, 2H); 8,58 (s a, H); 9,12 (s, H); EM m/z 349,4 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 9,23 min (100%).

Ejemplo 32: 1-mesitil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,150 g, 1,08 mmol) y 2-isotiocianato-1,3,5-trimetilbenceno (0,191 g, 1,08 mmol) tal como se describió anteriormente.

15 Rendimiento: 0,18 g (52,7%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,95-1,99 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,18 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,57-3,62 (m, 3H); 3,81-3,85 (m, 2H); 5,42 (s a, H) 6,68 (s, H); 6,94 (s, H); 7,28 (s, H). EM m/z 317,3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 12,45 min (100%).

Ejemplo 33: 1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,150 g, 1,08 mmol) y 1-((4-isotiocianatofenoxi)metil)benceno (0,261 g, 1,08 mmol) tal como se describió anteriormente.

20 Rendimiento: 0,20 g (48,7%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,98-2,05 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,61-3,66 (m, 2H); 3,84-3,87 (m, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,82-5,86 (m, H); 6,69 (s, H); 6,98-7,00 (m, 2H); 7,08-7,10 (m, 2H); 7,32-7,41 (m a, 4H); 7,59 (s, H). EM m/z 381,3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 15,87 min (100%).

Ejemplo 34: 1-(4-metoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

25 Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 1-isotiocianato-4-metoxibenceno (0,150 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,065 g (23,4%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,02-2,09 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,58-3,63 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,87-3,91 (m, 2H); 5,83 (s a, H); 6,57 (s, H); 6,91-6,93 (m, 2H); 7,08-7,10 (m, 2H); 7,30 (s, H); 7,62 (s a, H). EM m/z 305,2 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 7,65 min (94,7%).

Ejemplo 35: 1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

30 Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 1-((4-isotiocianatofenoxi)metil)benceno (0,220 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,14 g (40,4%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,02-2,09 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,58-3,63 (m, 2H); 3,87-3,91 (m, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,81 (s a, H); 6,57 (s, H); 6,98-7,00 (m, 2H); 7,07-7,09 (m, 2H); 7,24 (s, H); 7,29-7,41 (m a, 5H); 7,58 (s, H). EM m/z 381,3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 12,24 min (100%).

35 Ejemplo 36: 1-mesitil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 2-isotiocianato-1,3,5-trimetilbenceno (0,161 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

40 Rendimiento: 0,165 g (57,3%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,97-2,04 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,18 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,54-3,59 (m, 2H); 3,84-3,88 (m, 2H); 5,39 (s a, H); 6,53 (s, H); 6,94 (s, 2H); 7,20 (2H). EM m/z 317,1 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 9,60 min (96,3%).

Ejemplo 37: 1-(4-etoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 1-etoxi-4-isotiocianatobenceno (0,163 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

45 Rendimiento: 0,10 g (34,5%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,39-1,42 (m, 3H); 2,03-2,08 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,58-3,63 (m, 2H); 3,87-3,91 (m, 2H); 3,99-4,04 (m, 2H); 5,81 (s a, H); 6,56 (s, H); 6,88-6,91 (m, 2H); 7,05-7,09 (m, 2H); 7,24 (s, H); 7,29 (s, H); 7,59 (s, H). EM m/z 319,1 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 8,90 min (89,3%).

Ejemplo 38: 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 5-isotiocianato-1,2,3-trimetoxibenceno (0,205 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,10 g (30,1%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,04-2,11 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,61-3,66 (m, 2H); 3,81 (s, 6H); 3,83 (s, 3H); 3,90-3,94 (m, 2H); 6,09 (s a, H); 6,41 (s, 2H); 6,59 (s, H); 7,33 (s, H); 7,70 (s, H). EM m/z 365,3 (M+H) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 8,11 min (96,4%).

Ejemplo 39: 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 1-isotiocianato-3,5-dimetoxibenceno (0,178 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,035 g (11,5%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,05-2,12 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,61-3,65 (m, 2H); 3,76 (s, 6H); 3,88-3,93 (m, 2H); 6,27 (s a, H); 6,29 (s, 2H); 6,36 (s, H); 6,59 (s, H); 7,31 (s, H); 7,72 (s, H). EM m/z 335,1 (M+H) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 8,79 min (94,3%).

Ejemplo 40: 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 1-isotiocianato-2,4-dimetoxibenceno (0,178 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,065 g (21,4%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,02-2,09 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,58-3,63 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,88-3,91 (m, 2H); 5,86 (s a, H); 6,46-6,48 (m, H); 6,49-6,51 (m, H); 6,57 (s, H); 7,07-7,09 (m, H); 7,28 (s, 2H). EM m/z 335,1 (M+H) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): t.r. 8,04 min (94,7%).

Ejemplo 41: 1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(4-(oxazol-5-il)fenil)tiourea

Se sintetizó el compuesto partiendo de 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propilamina (0,127 g, 0,91 mmol) y 5-(4-isotiocianatofenil)oxazol (0,184 g, 0,91 mmol) tal como se describió anteriormente.

Rendimiento: 0,115 g (37,0%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 1,91-1,98 (m, 2H); 2,03 (s, 3H); 3,40-3,41 (m, 2H); 3,88-3,91 (m, 2H); 6,83 (s, H); 7,45 (s, H); 7,48-7,51 (m, 2H); 7,57 (s, H); 7,61-7,65 (m, 2H); 7,86 (s a, H); 8,37 (s, H); 9,60 (s, H). EM m/z 342,1 (M+H) $^+$. HPLC (214 nm, [B]): t.r. 8,49 min (98,4%).

Selección de actividad

Ensayos fluorométricos

Todas las mediciones se realizaron con un lector para bioensayos HTS-7000Plus para microplacas (Perkin Elmer) a 30°C. Se evaluó la actividad de QC fluorométricamente usando H-Gln- β NA. Las muestras consistían en sustrato fluorogénico 0,2 mM, 0,25 U de piroglutamil aminopeptidasa (Unizyme, Hørsholm, Dinamarca) en Tris 0,2 M/HCl, pH 8,0 que contenía EDTA 20 mM y una alícuota diluida de manera apropiada de QC en un volumen final de 250 μl . Las longitudes de onda de excitación/emisión fueron de 320/410 nm. Se iniciaron las reacciones del ensayo mediante la adición de glutaminil ciclasa. Se determinó la actividad de QC a partir de una curva patrón de β -naftilamina en las condiciones de ensayo. Una unidad se define como la cantidad de QC que cataliza la formación de 1 μmol de pGlu- β NA a partir de H-Gln- β NA por minuto en las condiciones descritas.

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

Ensayo espectrofotométrico de QC

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

Se evaluaron las velocidades iniciales y se determinó la actividad enzimática a partir de una curva patrón de amoníaco en las condiciones de ensayo. Se midieron todas las muestras a 30°C, usando o bien el lector

SPECTRAFluor Plus o bien el Sunrise (ambos de TECAN) para microplacas. Se evaluaron los datos cinéticos usando el software GraFit.

Ensayo con inhibidores

5 Para las pruebas con inhibidores, la composición de las muestras era igual a como se describió anteriormente, excepto por el supuesto compuesto inhibidor añadido. Para una prueba rápida de la inhibición de QC, las muestras contenían 4 mM del inhibidor respectivo y una concentración de sustrato a 1 K_M . Para investigaciones detalladas de la inhibición y la determinación de valores de K_i , se investigó en primer lugar la influencia del inhibidor sobre las enzimas auxiliares. En cada caso, no había influencia sobre ninguna enzima detectada, permitiendo por tanto la determinación fiable de la inhibición de QC. Se evaluó la constante de inhibición ajustando el conjunto de curvas de progreso a la ecuación general para inhibición competitiva usando el software GraFit.

Métodos analíticos

15 El sistema de HPLC analítico consistía en un dispositivo de Merck-Hitachi (modelo LaChrom[®]) que utiliza una columna analítica (longitud: 125 mm. diámetro: 4 mm) con relleno Li-Chrospher[®] 100 RP 18 (5 μ m) y un detector por red de diodos (DAD) con $\lambda = 214$ nm como la longitud de onda de notificación. Se analizaron los compuestos usando un gradiente a una velocidad de flujo de 1 ml/min; mediante el cual el eluyente (A) era acetonitrilo, el eluyente (B) era agua, que contenían ambos el 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético aplicando el siguiente gradiente: Método [A]: 0 min - 5 min \rightarrow el 5% de (A), 5 min - 17 min \rightarrow el 5 - 15% de (A), 15 min - 27 min \rightarrow el 15 - 95% de (A) 27 min - 30 min \rightarrow el 95% de (A). Método [B]: 0 min \rightarrow 15 min \rightarrow el 5 - 50% de (A), 15 min - 20 min \rightarrow el 50 - 95% de (A), 20 min - 23 min \rightarrow el 95% de (A). Método [C]: 0 min - 20 min \rightarrow el 5 - 60% de (A), 20 min - 25 min \rightarrow el 60 - 95% de (A), 25 min - 30 min \rightarrow el 95% de (A). Se determinaron las purezas de todos los compuestos notificados mediante el porcentaje del área de pico a 214 nm. Se obtuvieron los espectros de ESI-masas con un espectrómetro SCIEX API 365 (Perkin Elmer) utilizando el modo de ionización positiva.

25 Se obtuvieron los espectros de ESI-masas de ion positivo de alta resolución a partir de un espectrómetro de masas de resonancia ciclónica de iones con transformada de Fourier Bruker Apex III 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EE.UU.) equipado con una celda Infinity[™], un imán superconductor de 7,0 Teslas (Bruker, Karlsruhe, Alemania), una guía de iones con hexapolo de sólo RF y una fuente de iones de electropulverización externa (API Apollo, voltajes: placa terminal, -3.700 V; capilar, -4.400 V; salida del capilar, 100 V; separador 1,15 V; separador 2,6 V). Se usó nitrógeno como gas de secado a 150°C. Se introdujeron las disoluciones de muestra de manera continua mediante una bomba de jeringa con una velocidad de flujo de 120 μ l h⁻¹. Se adquirieron todos los datos con puntos de datos de 256 k y relleno de ceros hasta 1024 k promediando 32 barridos. Se detectaron los puntos de fusión utilizando un dispositivo de punto de fusión de Kofler. No están corregidos. Se registraron los espectros de ¹H-RMN (500 MHz) en un aparato BRUKER AC 500. El disolvente era DMSO-D₆, a menos que se especifique de otro modo. Se expresan los desplazamientos químicos como partes por millón (ppm) a campo bajo con respecto a tetrametilsilano. Los patrones de desdoblamiento se han designado tal como sigue: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), t (triplete), m (multiplete) y a (señal ancha).

Espectrometría de masas MALDI-TOF

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

50 Para las pruebas a largo plazo de la ciclación de Glu¹, se incubaron péptidos derivados de A β en 100 μ l de tampón acetato de sodio 0,1 M, pH 5,2 o tampón Bis-Tris 0,1 M, pH 6,5 a 30°C. Se aplicaron los péptidos a concentraciones de 0,5 mM [A β (3-11)a] o 0,15 mM [A β (3-21)a], y se añaden 0,2 U de QC cada 24 horas. En el caso de A β (3-21)a, los ensayos contenían el 1% de DMSO. A diferentes tiempos, se retiran muestras del tubo de ensayo, se extraen los péptidos usando puntas ZipTip (Millipore) según las recomendaciones del fabricante, se mezclan con disolución de matriz (1:1 v/v) y posteriormente se registran los espectros de masas. Los controles negativos o bien no contienen QC o bien contienen enzima desactivada por calor. Para los estudios con inhibidores, la composición de las muestras era igual a como se describió 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 dieron a conocer en los documentos WO 2004/098591 y WO 2005/075436. No existen otros inhibidores de QC potentes conocidos en la técnica. Lo mismo sigue siendo cierto para combinaciones y composiciones para el tratamiento de enfermedades neuronales que comprenden inhibidores de QC. Los

5 compuestos y las combinaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son, por ejemplo, más potentes, más selectivos, tienen menos efectos secundarios, tienen mejores propiedades de formulación y estabilidad, tienen mejores propiedades farmacocinéticas, son más biodisponibles, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y son más eficaces en el cerebro de mamíferos, son más compatibles o eficaces en combinación con otros fármacos o se sintetizan más fácilmente que otros compuestos de la técnica anterior.

En la totalidad de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que el término “comprender” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende”, implica la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas establecido pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

10 La invención abarca todas las combinaciones de grupos y realizaciones de grupos preferidos y más preferidos citados anteriormente.

Lista de secuencias

<110> Probiodrug AG

<120> Inhibidores novedosos de glutaminil ciclasa

15 <130> PBD 00055/WO

<150> Documento 60/912.531

<151> 18-04-2007

<160> 20

<170> PatentIn versión 3.1

20 <210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

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

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

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

<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

<210> 3

<211> 40

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 3

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

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

Met val Gly Gly val val Ile Ala
35 40

<210> 4

<211> 38

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

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

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

Met val Gly Gly val val
35

<210> 5

<211> 17

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

20 <223> AMIDACIÓN

<400> 5

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

Phe

<210> 6

<211> 13

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

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

<210> 7

5 <211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

<400> 7

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

<210> 8

15 <211> 97

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 8

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

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

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

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

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

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

Gln

20 <210> 9

<211> 76

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

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

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

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

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

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

<210> 10

5 <211> 76

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 10

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

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

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

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

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

10 <210> 11

<211> 68

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 11

ES 2 533 484 T3

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

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

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

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

Lys Leu Asn Ala
65

<210> 12

<211> 373

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 12

ES 2 533 484 T3

Gln His His Gly Val Thr Lys Cys Asn Ile Thr Cys Ser Lys Met Thr
 1 5 10 15
 Ser Lys Ile Pro Val Ala Leu Leu Ile His Tyr Gln Gln Asn Gln Ala
 20 25 30
 Ser Cys Gly Lys Arg Ala Ile Ile Leu Glu Thr Arg Gln His Arg Leu
 35 40 45
 Phe Cys Ala Asp Pro Lys Glu Gln Trp Val Lys Asp Ala Met Gln His
 50 55 60
 Leu Asp Arg Gln Ala Ala Ala Leu Thr Arg Asn Gly Gly Thr Phe Glu
 65 70 75 80
 Lys Gln Ile Gly Glu Val Lys Pro Arg Thr Thr Pro Ala Ala Gly Gly
 85 90 95
 Met Asp Glu Ser Val Val Leu Glu Pro Glu Ala Thr Gly Glu Ser Ser
 100 105 110
 Ser Leu Glu Pro Thr Pro Ser Ser Gln Glu Ala Gln Arg Ala Leu Gly
 115 120 125
 Thr Ser Pro Glu Leu Pro Thr Gly Val Thr Gly Ser Ser Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Pro Pro Thr Pro Lys Ala Gln Asp Gly Gly Pro Val Gly Thr Glu
 145 150 155 160
 Leu Phe Arg Val Pro Pro Val Ser Thr Ala Ala Thr Trp Gln Ser Ser
 165 170 175
 Ala Pro His Gln Pro Gly Pro Ser Leu Trp Ala Glu Ala Lys Thr Ser
 180 185 190
 Glu Ala Pro Ser Thr Gln Asp Pro Ser Thr Gln Ala Ser Thr Ala Ser
 195 200 205
 Ser Pro Ala Pro Glu Glu Asn Ala Pro Ser Glu Gly Gln Arg Val Trp
 210 215 220
 Gly Gln Gly Gln Ser Pro Arg Pro Glu Asn Ser Leu Glu Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Gly Pro Val Pro Ala His Thr Asp Ala Phe Gln Asp Trp Gly Pro
 245 250 255
 Gly Ser Met Ala His Val Ser Val Val Pro Val Ser Ser Glu Gly Thr
 260 265 270

ES 2 533 484 T3

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

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

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

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

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

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

Val Leu Val Pro Val
370

<210> 13

<211> 76

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 13

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

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

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

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

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

<210> 14

<211> 33

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

ES 2 533 484 T3

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

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

Leu

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 15

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

<210> 16

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 16

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

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

<210> 17

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido sintético

<400> 17

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

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

<210> 18

25 <211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 18

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

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

5 Glu Asn

<210> 19

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido sintético

<400> 19

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

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

His Tyr

<210> 20

15 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

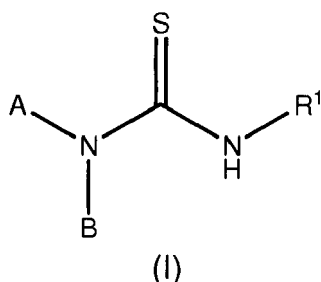
<223> Péptido sintético

20 <400> 20

Gln Tyr Asn Ala Asp
 1 5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



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

10 R^1 representa alquilo C_{1-12} ; alquenilo C_{2-12} , en el que el doble enlace no es adyacente al nitrógeno; carbociclilo C_{3-12} ; -alquil C_{1-6} -carbociclilo C_{3-12} ; heterociclilo C_{3-12} ; -alquil C_{1-6} -heterociclilo C_{3-12} ; arilo C_{6-12} ; heteroarilo C_{5-12} ; -alquil C_{1-6} -arilo C_{6-12} ; -alquil C_{1-6} -(arilo C_{6-12})₂; -alquil C_{1-6} -heteroarilo C_{5-12} ; -fenilo condensado a carbociclilo C_{3-12} , -alquil C_{1-6} -(fenilo condensado a carbociclilo C_{3-12}), -fenilo condensado a heterociclilo C_{3-12} o -alquil C_{1-6} -(fenilo condensado a heterociclilo C_{3-12});

en la que cualquiera de los grupos carbociclilo C_{3-12} y heterociclilo C_{3-12} mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de metilo y oxo;

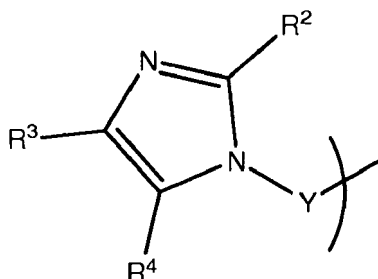
15 y en la que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C_{6-12} y heteroarilo C_{6-12} mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , -tioalquilo C_{1-6} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} , -SO₂-cicloalquilo C_{3-8} , alqueniloxi C_{3-6} , alquiniloxi C_{3-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} , nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquil C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), -C(O)N(alquil C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)O-alquilo C_{1-6} , -SO-alquilo C_{1-4} y -SO-cicloalquilo C_{3-6} ;

20 o R^1 representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C_{5-12} monocíclico en el que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo C_{5-12} monocíclico mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y alcoxi C_{1-4} ;

25 o R^1 representa fenilo sustituido con benciloxi- en el que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente en el anillo con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y alcoxi C_{1-4} ;

y

A representa



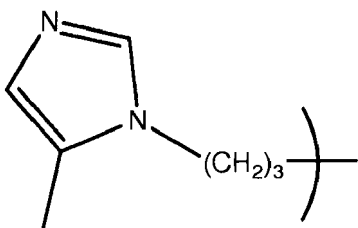
30 en la que Y representa una cadena de alquilenilo C_{2-5} , que puede estar sustituida opcionalmente con uno o dos grupos metilo o puede estar sustituida opcionalmente con dos sustituyentes alquilenilo en la misma posición en la que los dos sustituyentes alquilenilo se unen entre sí para formar un grupo espiro-cicloalquilo C_{3-5} y

35 R^2 , R^3 y R^4 representan independientemente H o alquilo C_{1-2} , siempre que R^2 y R^3 y R^4 no representen todos H

y

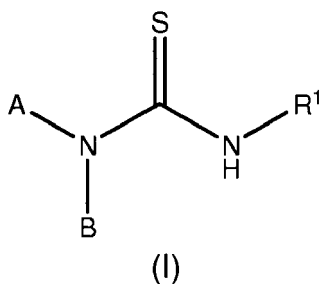
B representa H o metilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa -alquil C₁₋₆-heterociclilo C₃₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; heteroarilo C₅₋₁₂; -alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂; -alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₂; -fenilo condensado a heterociclilo C₃₋₁₂ o -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo C₃₋₁₂);
- 5 o R¹ representa fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico; en el que cualquiera de los grupos carbociclilo C₃₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, fenilo y heteroarilo C₅₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente tal como se define en la reivindicación 1.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa arilo C₆₋₁₂ sustituido opcionalmente.
- 10 4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² representa H, R³ representa H y R⁴ representa metilo.
5. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que Y representa -(CH₂)₃- o -(CH₂)₄-.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A representa



7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que B representa H.
- 15 8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:
- 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(4-(oxazol-5-il)fenil)tiourea;
- 1-(4-etoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 20 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(4-metoxifenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)butil)tiourea;
- 25 1-mesitil-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(4-metoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(4-(benciloxi)fenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-mesitil-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 30 1-(4-etoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)tiourea;
- 1-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propil)-3-(4-(oxazol-5-il)fenil)tiourea
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo de uno cualquiera de los mismos.

9. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como medicamento.
10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, opcionalmente en combinación con uno o más diluyentes o portadores terapéuticamente aceptables.
- 5 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en neuroprotectores, fármacos antiparkinsonianos, inhibidores de la deposición de proteínas amiloides, inhibidores de la síntesis del beta-amiloide, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos y fármacos contra la esclerosis múltiple.
- 10 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, que comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de PEP, LiCl, inhibidores de inhibidores de DP IV o enzimas similares a DP IV, inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE), potenciadores de PIMT, inhibidores de beta-secretasas, inhibidores de gamma-secretasas, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), inhibidores de TNF-alfa, antagonistas del receptor muscarínico M1, antagonistas de receptores 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 (fampridina-SR), Campath (alemtuzumab), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (tiplimotida), paclitaxel, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, adapaleno), BAY 361677 (interleucina 4), inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, interferón tau (trofoblastina) y SAIK-MS.
- 15 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en 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*, estados psicóticos patógenos, esquizofrenia, esterilidad, neoplasia, respuestas inflamatorias del huésped, cáncer, metástasis maligna, melanoma, psoriasis, alteración de respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células, procesos de adhesión y migración de leucocitos en el endotelio, alteración de la ingesta de alimentos, alteración de los ciclos de sueño-vigilia, alteración de la regulación homeostática del metabolismo energético, alteración de la función autónoma, alteración del equilibrio hormonal o alteración de la regulación de los líquidos corporales, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré y polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- 20 25 14. Compuesto de fórmula (I)



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

35 R¹ representa alquilo C₁₋₁₂; alqueniilo C₂₋₁₂, en el que el doble enlace no es adyacente al nitrógeno; carbociclilo C₃₋₁₂; -alquil C₁₋₆-carbociclilo C₃₋₁₂; heterociclilo C₃₋₁₂; -alquil C₁₋₆-heterociclilo C₃₋₁₂; arilo C₆₋₁₂; heteroarilo C₅₋₁₂; -alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₂; -alquil C₁₋₆-(arilo C₆₋₁₂)₂; -alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₂; -fenilo condensado a carbociclilo C₃₋₁₂, -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a carbociclilo C₃₋₁₂), -fenilo condensado a heterociclilo C₃₋₁₂ o -alquil C₁₋₆-(fenilo condensado a heterociclilo C₃₋₁₂);

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

45 y en la que cualquiera de los grupos fenilo, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₅₋₁₂ mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₈, alqueniilo C₃₋₆, alquiniilo C₃₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆, nitro, halógeno, ciano, hidroxilo, -C(O)OH, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₄ y -SO-cicloalquilo C₃₋₆;

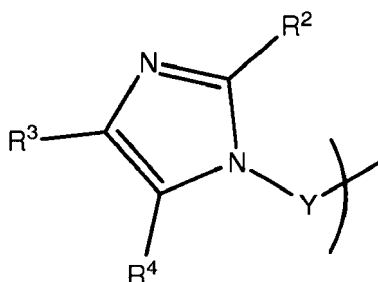
o R¹ representa fenilo sustituido con fenilo, o fenilo sustituido con un grupo heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico en

la que cualquiera de los grupos fenilo y heteroarilo C₅₋₁₂ monocíclico mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxilo C₁₋₄;

5 o R¹ representa fenilo sustituido con benciloxi- en la que cualquiera de los grupos fenilo o benciloxilo mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente en el anillo con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y alcoxilo C₁₋₄;

y

A representa



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

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

y

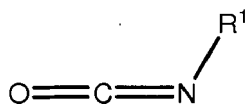
B representa H o metilo;

20 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, demencia británica familiar, demencia danesa familiar, neurodegeneración en síndrome de Down, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, aterosclerosis, pancreatitis y reestenosis.

25 16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:

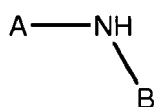
a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R¹ es tal como se define en la reivindicación 1

con un compuesto de fórmula (III),

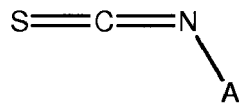


(III)

30

en la que A y B son tal como se definen en la reivindicación 1; o

b. para un compuesto de fórmula (I) en la que B representa H:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX)



(XX)

en la que A es tal como se define en la reivindicación 1
con un compuesto de fórmula (III),



(XXI)

en la que R^1 es tal como se define en la reivindicación 1.

5