

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 826**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08771642 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2170340**

54 Título: **Métodos y composiciones para estimular neurogénesis e inhibir degeneración neuronal utilizando isotiazolopirimidinonas**

30 Prioridad:

21.06.2007 US 945524 P

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

29.03.2016

73 Titular/es:

**NEURONASCENT, INC. (100.0%)
6030 Day Break Circle, Suite 150-244
Clarksville, MD 21029-1642, US**

72 Inventor/es:

KELLEHER ANDERSON, JUDITH

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 564 826 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

Métodos y composiciones para estimular neurogénesis e inhibir degeneración neuronal utilizando isotiazolopirimidinonas

5 Campo de la invención

La presente invención en general se relaciona con el campo de neurología. Más específicamente, la presente invención proporciona composiciones para estimular neurogénesis e inhibir degeneración neuronal.

10 Antecedentes de la invención

15 La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral que gradualmente destruye las neuronas. Más de 4,5 millones de personas en América sufren de Alzheimer, que afecta principalmente a los adultos mayores. El riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer se duplica aproximadamente cada cinco años después de los 65 años y alcanza el 50 por ciento a la edad de 85. Los pacientes que sufren de la enfermedad de Alzheimer pierden su capacidad de aprender, recordar, razonar, tomar decisiones, comunicarse y llevar a cabo actividades diarias. El coste directo e indirecto para atender pacientes con enfermedad de Alzheimer ha aumentado a por lo menos USD\$ 100 mil millones al año.

20 La apoplejía y lesión cerebral traumática también pueden provocar la pérdida neuronal y conducir a deterioro cognitivo.

25 La estimulación de neurogénesis también puede ser útil en el tratamiento de depresión. Esta se clasifica por cambios extremos en el estado de ánimo que también pueden estar asociados con psicosis. La asociación entre la depresión, estrés, y neurogénesis primero surgió a partir de estudios de formación de imagen MRI que sugieren una reducción en los volúmenes del hipocampo derecho e izquierdo en la depresión mayor (Sheline et al., 1996; Bremner et al., 2000; Mervaala et al., 2000). La investigación adicional indicó que la pérdida de volumen en el cerebro vista en pacientes con depresión se debía a la pérdida de neuronas inducida por glucocorticoides específica al hipocampo (Lee et al., 2002 review; Lucassen et al., 2001; Sapolsky 2000).

30 Otros estudios confirmaron adicionalmente la correlación estrecha entre neurogénesis y depresión. Los datos mostraron que el estrés crónico puede provocar cambios de volumen y reducción en la neurogénesis (Czeh et al., 2001; Pham et al., 2003). Por otro lado, los agentes que provocan una reducción en la neurogénesis también aparecen como agentes causales en la depresión específicamente glucocorticoides y agotamiento de serotonina (Brezun and Daszuta, 1999). Por último, la investigación que utiliza rayos X para ablación de nuevas células provocadas por neurogénesis inducida por fluoxetina en ratones podría revertir la actividad de comportamiento antidepresivo en el paradigma de alimentación suprimida de forma novedosa (Santerelli et al., 2003). Wang et al., en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007), péptido 4303-4307, reportó la evaluación de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona como un antagonista selectivo y oralmente biodisponible de los receptores de mGluR1.

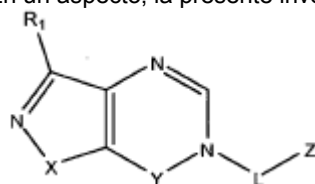
40 Uno de los retos de la utilización de neurogénesis para tratar enfermedad de Alzheimer o depresión es que las neuronas nacientes todavía deben sobrevivir el tiempo suficiente para producir neuronas funcionales. Subsiste la necesidad de un agente neurogénico que promueve la proliferación de un precursor neuronal y que provoca la diferenciación y supervivencia de las neuronas.

45 Resumen de la invención

La presente invención proporciona composiciones que comprenden compuestos útiles para estimular la neurogénesis.

50 Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa como enfermedad de Alzheimer y afecciones neuropsiquiátricas tales como depresión. Las composiciones son útiles para la fabricación de productos de investigación ya sea como una composición o como una mezcla de composiciones. Las composiciones que comprenden compuestos también son útiles para inhibir la degeneración neuronal. De esta manera, la presente invención encuentra particular utilidad en el tratamiento de enfermedades y afecciones caracterizadas por pérdida neuronal que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, lesión cerebral traumática, lesión nerviosa traumática y depresión. Se describen aquí los compuestos, métodos para elaborar los compuestos, composiciones que comprenden compuestos, y métodos para utilizar los compuestos.

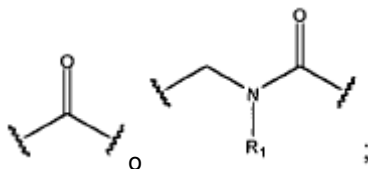
55 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula I:



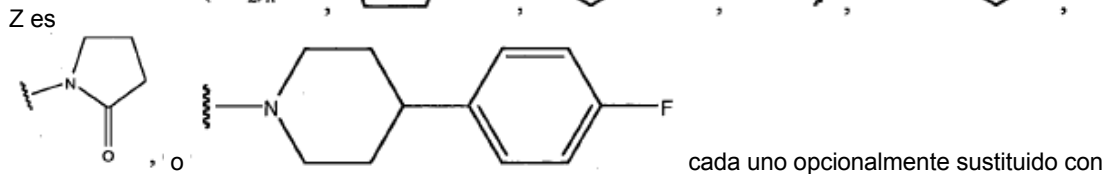
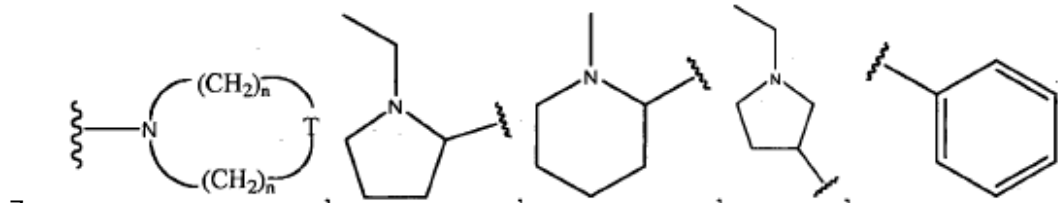
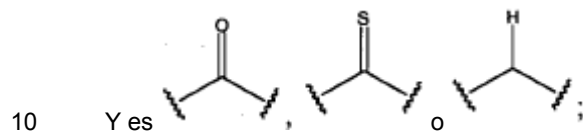
60 Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo;

5 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, arilo, aralalquilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono, o un heterociclo, cuando R_1 no es hidrógeno se puede sustituir opcionalmente con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, $-CF_3$, $-R_2$, $-OR_2$, $-SR_2$, $-N(R_2)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-NC(O)R_2$, $-C(O)R_2$, $-C(O)N(R_2)_2$, $-S(O)_2R_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R_2$, $-C(O)R_2$, $-C(O)OR_2$, o $-C(O)N(R_2)_2$, en donde cada R_2 es independientemente H, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo o heterociclo;



L es $[CH_2]_{2-6}$, $CH_2-(C=O)-CH_2-$,
X es S, SO_2 , O, o NH;

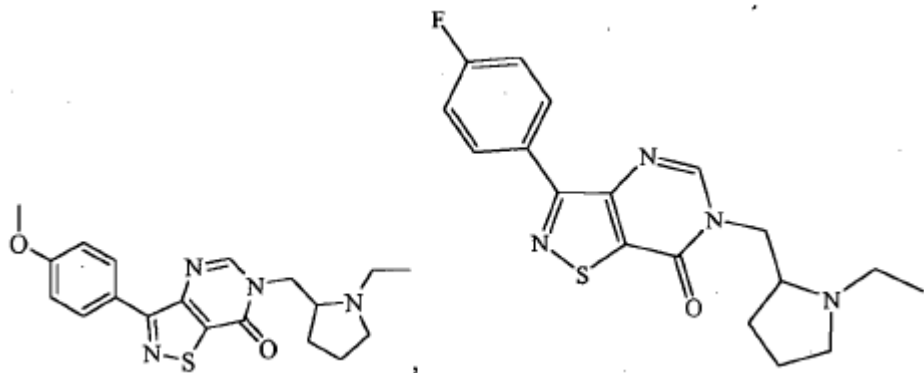


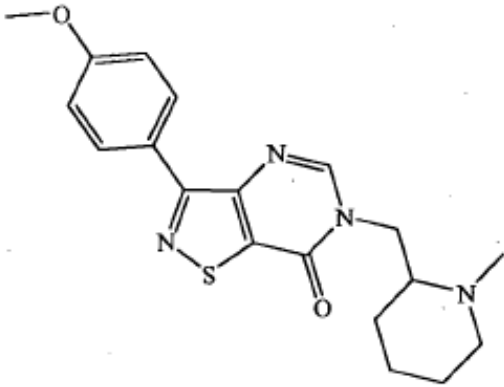
H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, o $-CF_3$;

15 T es O, S, o NR_1 ;

n es 2 o 3;

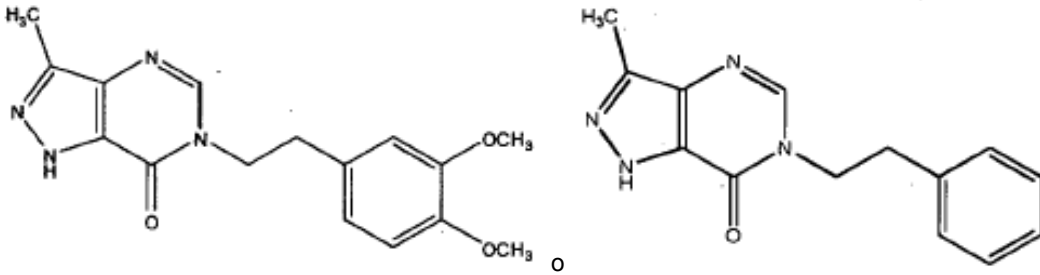
20 en donde cada R_1 es independiente y puede ser igual que el otro o preferiblemente diferente; o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



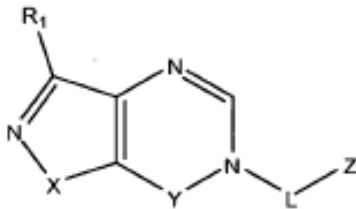


y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos;

5 con la condición de que el compuesto no es

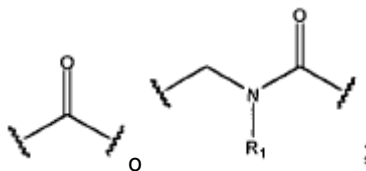


10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo:



15 Fórmula I

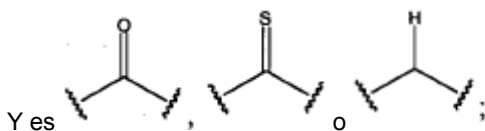
en donde R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, arilo, aralalquilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono, o un heterociclo, cuando R₁ no es hidrógeno se puede sustituir opcionalmente con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, -R₂, -OR₂, -SR₂, -N(R₂)₂, -CN, -NO₂, -NC(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)N(R₂)₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂NR₂, -S(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)OR₂, o -C(O)N(R₂)₂, en donde cada R₂ es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, arilo o heterociclo;



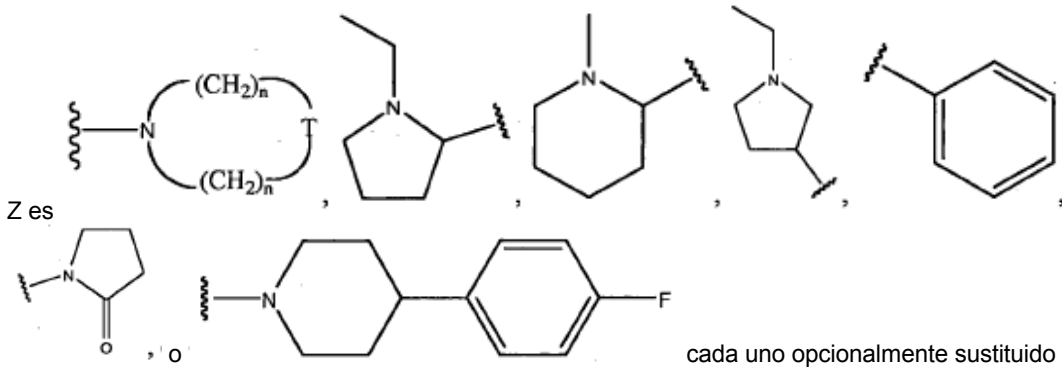
25

L es [CH₂]₂₋₆, CH₂-C(=O)-CH₂-,

X es S, SO₂, O, o NH;



Y es



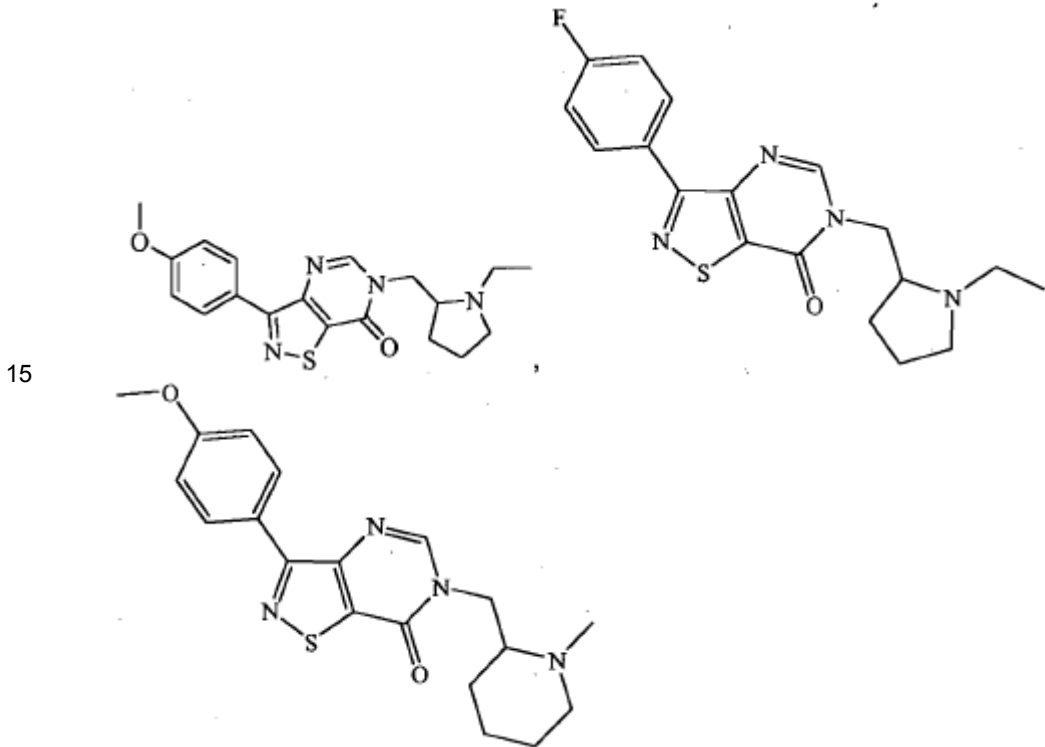
H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, o -CF₃;

T es O, S, o NR₁;

n es 2 o 3;

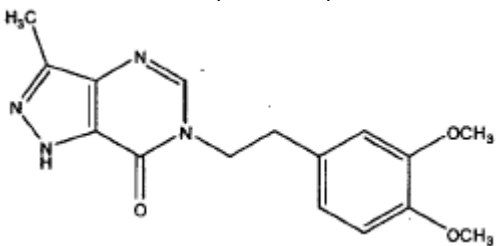
en donde cada R₁ es independiente y puede ser igual que el otro o preferiblemente diferente; y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable;

o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

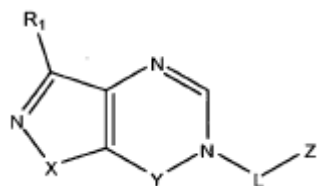


y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos;

con la condición de que el compuesto no es



En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en estimular la neurogénesis y/o inhibir la degeneración neuronal en un mamífero, dicha composición farmacéutica comprende:



5

Fórmula I

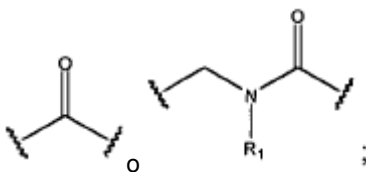
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo;

10

en donde R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, arilo, aralalquilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono, o un heterociclo, cuando R₁ no es hidrógeno se puede sustituir opcionalmente con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, -R₂, -OR₂, -SR₂, -N(R₂)₂, -CN, -NO₂, -NC(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)N(R₂)₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂NR₂, -S(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)OR₂, o -C(O)N(R₂)₂, en donde cada R₂ es independientemente H, alquilo, alqueno, alquinilo, arilo o heterociclo;

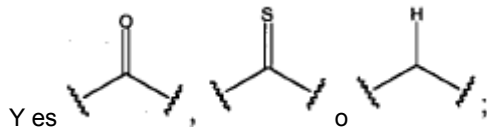
15

L es [CH₂]₂₋₆, CH₂-(C=O)-CH₂-,

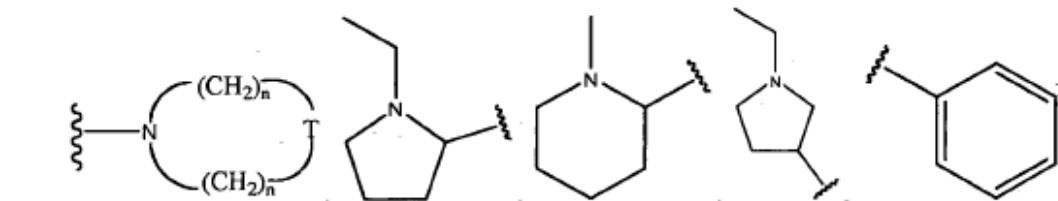


20

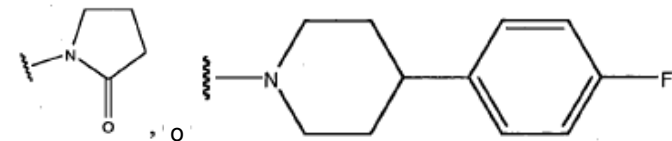
X es S, SO₂, O, o NH;



Y es



Z es



25

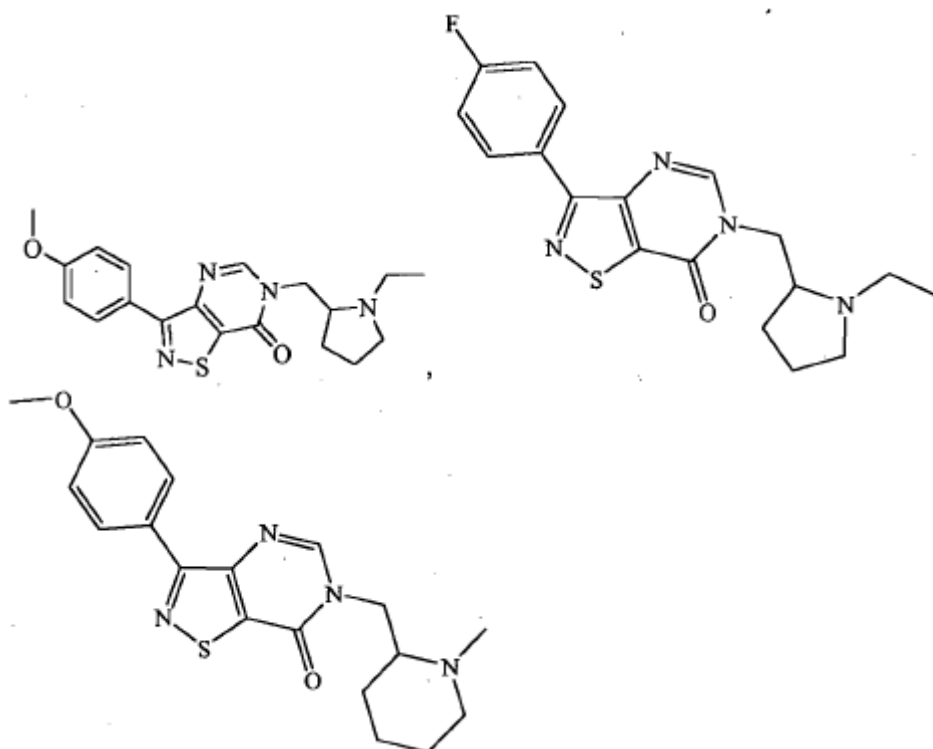
cada uno opcionalmente sustituido con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, o -CF₃;

T es O, S, o NR₁;

n es 2 o 3;

30

en donde cada R₁ es independiente y puede ser igual que el otro o preferiblemente diferente; o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos.

5 En otro aspecto, la presente invención se dirige adicionalmente a composiciones que comprenden compuesto que tienen utilidad en el tratamiento de cualesquier enfermedades asociadas con pérdida de neuronas, más específicamente, en métodos para estimular neurogénesis y/o inhibir degeneración neuronal en un mamífero. El método puede comprender administrar a un mamífero una composición que comprende un compuesto descrito aquí. La composición que comprende un compuesto descrito aquí se puede administrar en una cantidad efectiva para estimular neurogénesis y/o inhibir degeneración neuronal en el mamífero.

Un método para tratar un mamífero que sufre de una enfermedad o afección neurodegenerativa puede comprender administrar al mamífero una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto descrito aquí.

15 Un método para tratar un mamífero que sufre de una enfermedad o afección neuropsiquiátrica puede comprender administrar al mamífero una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto descrito aquí. En otro aspecto, el mamífero es un humano.

20 En otro aspecto, el humano es un paciente que sufre de una afección seleccionada de enfermedad neurodegenerativa, lesión cerebral, lesión nerviosa, trastornos psiquiátricos y envejecimiento.

25 En aún otro aspecto, la presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos aquí. También se describen rutas de administración y dosificaciones de cantidades efectivas de las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. Se pueden administrar los compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos en una variedad de protocolos para tratamiento efectivo de la enfermedad.

30 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos aquí o una serie de compuestos juntos, que incluyen el uso de dichos compuestos en conjunto con otros fármacos y/o terapias celulares para promover neurogénesis y/o neuroprotección. La presente invención incluye métodos de administración y composiciones que comprenden formas de profármaco de los ingredientes activos y sus formas de transición.

35 La invención incluye adicionalmente equipos que comprenden compuestos y composiciones de la invención, como un medio para proporcionar reactivos y medicamentos estandarizados, que se requiere por la práctica clínica actual, como se conoce en la técnica. Los equipos de la invención incluyen equipos y métodos de prueba y detección, para permitir a los profesionales medir los niveles de ingredientes activos en los fluidos corporales. Los equipos de la invención también incluyen reactivos grado investigación y equipos disponibles para compra y uso por entidades de investigación.

40 Descripción detallada de la invención

Se entiende que la presente invención no se limita a metodologías, ensayos particulares, etc. descritos aquí, ya que éstos pueden variar.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen los mismos significados como se entiende comúnmente por un experto común en la técnica a la que pertenece esta invención. Se describen métodos y composiciones preferidas, aunque cualquiera de los métodos y composiciones similares o equivalentes a aquellos descritos aquí se pueden utilizar en la práctica o ensayo de la presente invención.

I. Definiciones

Como se utiliza aquí, el término "compuesto" se refiere a todas las iteraciones de la estructura y fórmula descrita aquí y también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino, tal como sodio, y alcalinotérreos, tales como magnesio, amonio y NX_4^+ (en la que X es alquilo C_1-C_4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino pueden incluir, pero no se limitan a, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, el anión del compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4).

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, las sales se derivarán de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases, que no son fisiológicamente aceptables, también pueden encontrar uso en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Por lo tanto, todas las sales, ya sea o no derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención. También se incluye dentro de esta invención solvatos e hidratos de los compuestos farmacéuticamente aceptables.

"Alquilo" es hidrocarburo C_1-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos.

"Alqueno" es hidrocarburo C_2-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir un enlace doble sp^2 , carbono a carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$), y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquino" es hidrocarburo C_2-C_{18} que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp carbono a carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetilénico ($-C\equiv CH$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$).

Los términos "alquileo" y "alquidiilo" cada uno se refiere a un radical de hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada o cíclico de 1-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes en un alcano progenitor. Radicales de alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), 1,2-etilo ($-CH_2CH_2-$), 1,3-propilo ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares. "Alqueniilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no saturado, de cadena recta o ramificada o cíclico de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno progenitor, es decir, grupo funcional de enlace doble carbono a carbono. Los radicales de alqueniilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno ($-CH=CH-$).

"Alquiniilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no saturado, de cadena recta o ramificada o cíclico de 2-18 átomos de carbono, y que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino progenitor, es decir, grupo funcional de enlace triple carbono a carbono. Los radicales alquiniilo típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2C\equiv C-$), y 4-pentinilo ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$).

"Ariilo" significa un radical de hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono único de un sistema de anillo aromático progenitor. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"Heteroarilo" significa un radical aromático monovalente de uno o más átomos de carbono y uno o más átomos seleccionados de N, O, S, o P, derivados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillos aromáticos progenitor. Los grupos heteroarilo pueden ser un monociclo que tiene 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S) o un biciclo que tiene 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S). Los biciclos de heteroarilo

5 tienen 7 a 10 átomos en el anillo (6 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S) dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]; o 9 to 10 átomos en el anillo (8 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El grupo heteroarilo se puede unir al andamio de fármaco a través de un átomo de carbono, nitrógeno, azufre, fósforo un otro átomo mediante un enlace covalente estable. Los grupos heteroarilo incluyen piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanoilo, tiofuranoilo, tienilo, y pirrolilo.

10 "Arlalquilo" se refiere a un radical de alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno se une a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical arilo. Los grupos de arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la unidad estructural alquilo, que incluye grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo, el grupo arilalquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono y la unidad estructural arilo tiene 5 a 14 átomos de carbono.

15 Sustituyentes sustituidos tales como "alquilo sustituido," "arilo sustituido," "heteroarilo sustituido," y "arilalquilo sustituido" significan alquilo, arilo, y arilalquilo respectivamente, en los cuales uno o más átomos de hidrógeno cada uno se reemplaza independientemente con un sustituyente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O⁻, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -NR₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, NC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)O₂RR, -P(=O)O₂RR, -P(=O)(O⁻)₂, -PC(=O)(OH)₂, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(NR)NRR, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente -H, alquilo, arilo, heterociclo, grupo de protección o unidad estructural de profármaco. Los grupos alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo también se pueden sustituir de forma similar.

25 "Halógenos" incluye F, Cl, Br o I y se utiliza de forma intercambiable con la palabra "halo."

30 "Heterociclo" significa un sistema de anillos saturado, insaturado o aromático que incluye por lo menos un N, O, S, o P. Por lo tanto el heterociclo incluye grupos heteroarilo. Heterociclo como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los heterociclos descritos en PAQUETTE, PRINCIPLES OF MODERN HETEROCYCLIC CHEMISTRY (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularmente capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; THE CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, A SERIES OF MONOGRAPHS (John Wiley & Sons, New York, 1950 al presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; KATRITZKY ET AL., COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY (Pergamon Press, 1996); y 82 J. AM. CHEM. SOC. 5566 (1960).

35 Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanoilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranoilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranoilo, bis-tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranoilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolínilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, pirimidinilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isochromanilo, chromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, y isatinilo.

50 Los heterociclos unidos a carbono incluyen pero no se limitan a aquellos que se unen en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 I de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirrolidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina. Todavía más normalmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

60 Los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen pero no se limitan a aquellos que se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

65 "Carbociclo" significa un sistema de anillos saturado, insaturado o aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo o 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo. carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo, por

ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo. Por lo tanto el carbociclo incluye grupos arilo.

Como se utiliza aquí, el término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de socio de imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su socio de imagen especular.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

“Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

Los “enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares que no se superponen entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas aquí generalmente siguen el MCGRAW-HILL DICTIONARY OF CHEMICAL TERMS (S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1984); y ELIEL, E. AND WILEN, S., STEREOCHEMISTRY OF ORGANIC COMPOUNDS (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994). Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s) quiral. Se emplean los prefijos d y l o (+) y (-) para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, (-) o l significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser denominado como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Los términos “tratamiento”, “tratar”, “trata”, “terapia”, “terapéutico” y similares se utilizan aquí para referirse en general a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente una enfermedad o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una estabilización o curación parcial o completa para una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. “Tratamiento” como se utiliza aquí cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto, e incluye: (a) prevenir que la enfermedad o síntoma ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o síntoma, pero que todavía no ha sido diagnosticado que la tiene; (b) inhibir el síntoma de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (c) aliviar el síntoma de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o síntoma.

El término “portador farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza aquí, se refiere a todos y cualesquier solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción para sustancias farmacéuticas activas que son bien conocidos en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar compuestos suplementarios en las composiciones.

Como se utiliza aquí, el término “excipiente” se refiere a aditivos utilizados para convertir un compuesto activo en una forma adecuada para su propósito previsto. Para composiciones de la presente invención adecuadas para administración a un humano, el término “excipiente” incluye aquellos excipientes descritos en el HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, American Pharmaceutical Association, 2nd Ed. (1994), que se incorpora aquí en su totalidad. Se entiende que el término “excipientes” incluye rellenos, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, solventes, agentes de suspensión, colorantes, extendedores, surfactantes, auxiliares y similares. Los excipientes líquidos se pueden seleccionar de diversos aceites, que incluyen aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón, aceites de cacahuete molido, aceite de maíz, aceite de germen, aceite de oliva, o aceite de ricino, y así sucesivamente.

Los excipientes adecuados también incluyen, pero no se limitan a, rellenos tales como sacaridos, lactosa, fructosa, sacarosa, inositol, manitol o sorbitol, xilitol, trehalosa, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato de calcio, así como pasta de almidón, utilizando almidón modificado, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, alcoholes de isoestearilo etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil metil

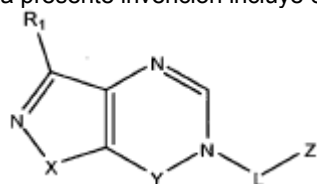
celulosa, metahidróxido de aluminio, bentonita, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona y glicolato de almidón sódico, y/o polivinil pirrolidina y mezclas de los mismos. Si se desea, se pueden agregar agentes disgregantes, tales como, los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, povidona entrecruzada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares incluyen, sílice, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio o estearato de calcio.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto descrito aquí, que es eficaz para prevenir, mejorar, tratar o retrasar el inicio de una enfermedad o afección.

Se pueden administrar las composiciones farmacéuticas de las invenciones a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Dichos animales incluyen humanos y no humanos tales como primates, animales domésticos y animales de granja.

II. Descripción de los compuestos

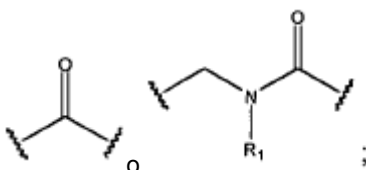
La presente invención incluye composiciones que comprenden un compuesto que tiene la estructura:



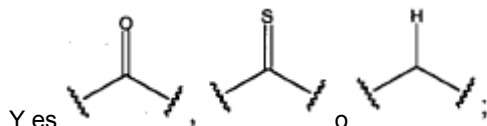
Fórmula I

en donde R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, arilo, aralalquilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono, o un heterociclo, cuando R₁ no es hidrógeno se puede sustituir opcionalmente con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, -R₂, -OR₂, -SR₂, -N(R₂)₂, -CN, -NO₂, -NC(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)N(R₂)₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂NR₂, -S(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)OR₂, o -C(O)N(R₂)₂, en donde cada R₂ es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, arilo o heterociclo;

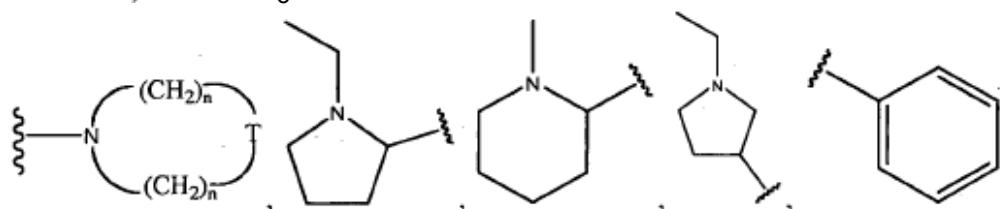
L es [CH₂]₂₋₆, CH₂-(C=O)-CH₂-,



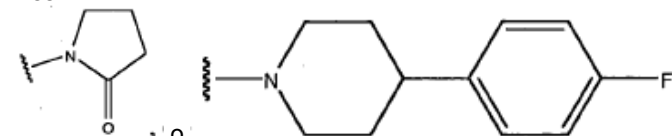
X es S, SO₂, O, o NH;



Y es



Z es



H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, o -CF₃;

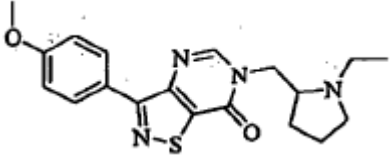
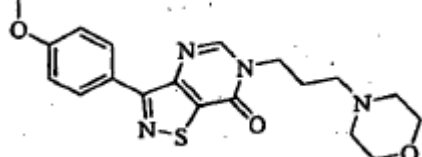
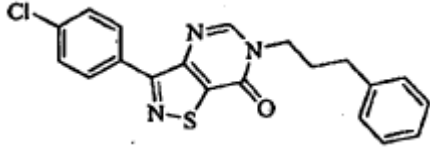
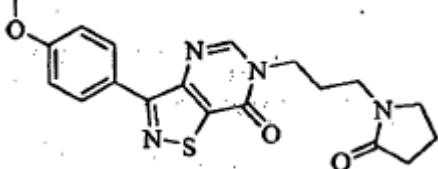
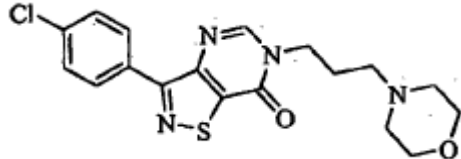
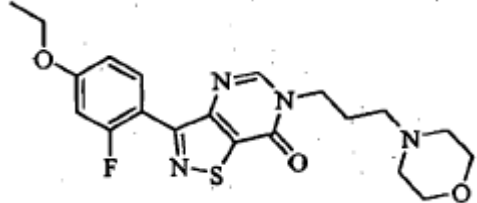
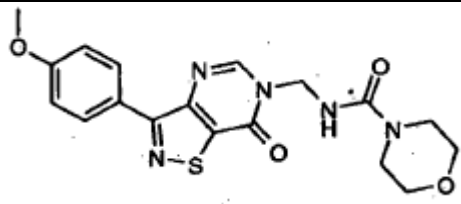
cada uno opcionalmente sustituido con

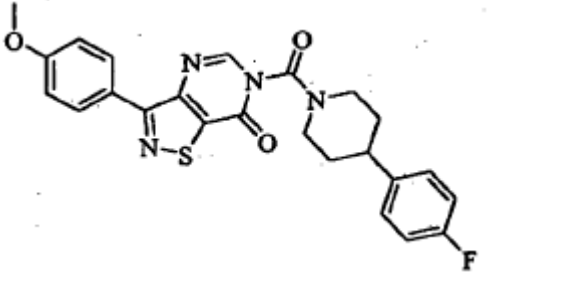
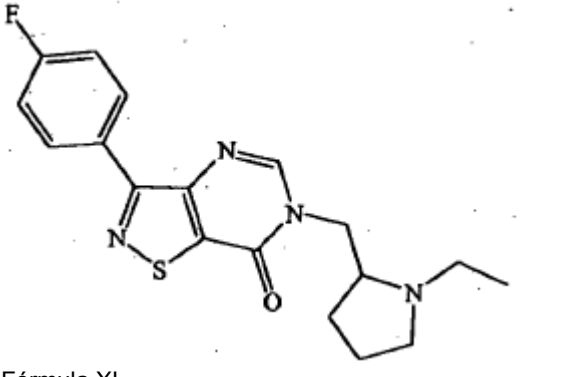
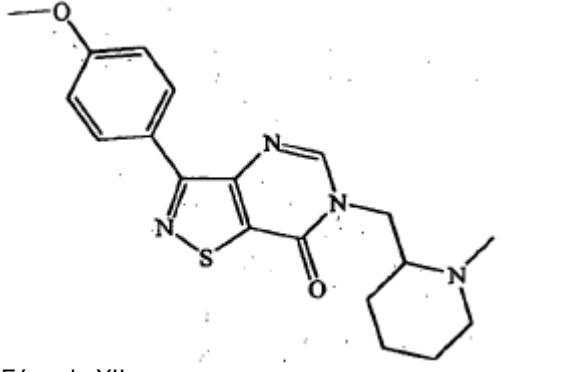
T es O, S, o NR₁;

n es 2 o 3;

en donde cada R₁ es independiente y puede ser igual que el otro o preferiblemente diferente

Aspectos adicionales de la invención incluyen compuestos de las siguientes fórmulas y composiciones que comprenden dichos compuestos:

TABLA 1	
ESTRUCTURA	NOMBRE
 <p>Fórmula II</p>	3-(4- metoxifenil)-6-[(1-etilpirrolidin- 2-il) metil] isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)- ona
 <p>Fórmula III</p>	3-(4- metoxifenil)-6-[3-(4- morfolinil) propil] -isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)- ona
 <p>Fórmula IV</p>	3-(4- clorofenil)-6-(3- fenilpropil)- isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)- ona
 <p>Fórmula V</p>	3-(4- metoxifenil)-6-[3-(2- oxopirrolidin-1-il) propil] - isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)- ona
 <p>Fórmula VI</p>	3-(4- clorofenil)-6-[3-(4-morfolinil) propil]- isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)- ona
 <p>Fórmula VII</p>	3-(2-fluoro-4- metoxifenil) -6-[3-(4-morfolinil) propil]- isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)- ona
 <p>Fórmula VIII</p>	3-(4- metoxifenil) -isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)-on-6-il- metilamino morfolinil urea

 <p>Fórmula IX</p>	<p>3-(4- metoxifenil) -isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7(6H)-on-6-il, 4-[(4- fluorofenil) piperidinil] urea</p>
 <p>Fórmula XI</p>	<p>6-((1- etilpirrolidin-2-il) metil)-3-(4- fluoro fenil) isotiazolo [4,5-d] pirimidin- 7(6H)- ona</p>
 <p>Fórmula XII</p>	<p>3-(4-metoxifenil) -6-((1- metilpiperidin- 2-il)metil) isotiazolo [4,5-d] pirimidin- 7(6H)- ona</p>

Las estructuras generales también abarcan todos los isómeros conformacionales, regioisómeros, y estereoisómeros que se pueden derivar de un conjunto particular de sustituyentes. Las estructuras generales también abarcan todos los enantiómeros, diastereómeros, y otros isómeros ópticos, ya sea en formas enantioméricas o racémicas, o mezclas de estereoisómeros.

5

III. Composiciones que comprenden los compuestos la invención

La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos aquí. También se describen rutas de administración y dosificaciones de cantidades efectivas de las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. Se pueden administrar los compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos en una variedad de protocolos para tratamiento efectivo de la enfermedad.

10

Se pueden administrar composiciones farmacéuticas de las invenciones a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Dichos animales incluyen humanos y no humanos tales como animales de compañía y animales de granja.

15

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran a un sujeto de una manera conocida en la técnica. La dosificación administrada será dependiente de la edad, salud, y peso del receptor, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia de tratamiento, y naturaleza del efecto deseado.

20

Adicionalmente a los compuestos descritos aquí, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente por lo menos uno de los auxiliares adecuados, que incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, estabilizantes, reguladores, sales, solventes lipófilos, conservantes, adyuvantes o similares. Se prefieren auxiliares farmacéuticamente aceptables. Se conocen bien los ejemplos y métodos para preparar dichas

25

soluciones estériles en la técnica y se pueden encontrar en textos bien conocidos tales como, pero no limitados a, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Gennaro, Ed., 18a edición, Mack Publishing Co. (1990)). Los portadores farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar rutinariamente ya que son adecuados para el modo de administración, solubilidad y/o estabilidad del compuesto.

5

Los excipientes farmacéuticos y aditivos útiles en la presente invención también pueden incluir, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos, y carbohidratos (por ejemplo, azúcares, que incluyen monosacáridos, di-, tri-, tetra-, y oligosacáridos; azúcares derivados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados y similares; y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden estar presentes individualmente o en combinación, que comprenden solo o en combinación en rangos de 1 a 99,99% en peso o volumen. Los excipientes de proteína de ejemplo incluyen albúmina de suero tal como albúmina de suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, y similares. Los componentes de aminoácidos representativos, que también pueden funcionar en una capacidad reguladora, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo, y similares.

10

15

Los excipientes de carbohidratos adecuados para uso en la presente invención incluyen monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), mioinositol y similares.

20

La composición adicionalmente puede contener, pero no se limita a portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes colorantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, etanol, EDTA, regulador de citrato, aromatizantes y agua.

25

La composición de la invención también pueden contener conservantes de metilparabeno (también conocido como éster de metilo de ácido 4-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de metilo; o METHYL CHEMOSEPT), etilparabeno (también conocido como éster de etilo de ácido 4-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de etilo; o ETHYL PARASEPT), propilparabeno (también conocido como éster de propilo de ácido 4-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de propilo; NIPASOL; o PROPYL CHEMOSEPT) y/o butilparabeno (también conocido como éster de propilo de ácido 4-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de propilo; o BUTYL CHEMOSEPT). En algunos aspectos, la composición contiene metilparabeno y/o propilparabeno.

30

Los emulsionantes de la invención incluyen, pero no se limitan a alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

35

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención también pueden incluir un regulador o un agente de ajuste de pH. Normalmente, el regulador es una sal preparada a partir de un ácido orgánico o base. Los reguladores representativos incluyen sales de ácidos orgánicos tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético, o ácido ftálico; Tris, clorhidrato de trometamina, o reguladores de fosfato.

40

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir excipientes poliméricos/aditivos, tales como povidonas, ficoles (un azúcar polimérico), dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina), polietilenglicoles, agentes aromatizantes, agentes antimicrobianos, edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, surfactantes (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80"), lípidos (por ejemplo, fosfolípidos, ácidos grasos), esteroides (por ejemplo, colesterol), y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA o EGTA). Estos y excipientes farmacéuticos conocidos adicionales y/o aditivos adecuados para uso en la presente invención son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se indica en REMINGTON: THE SCIENCE & PRACTICE OF PHARMACY (19th ed., Williams & Williams (1995)) y PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (52nd ed., Medical Economics (1998)).

50

La presente invención proporciona composiciones estables farmacéuticas, así como soluciones conservadas y composiciones que contienen un conservante, así como composiciones conservadas de múltiples usos adecuadas para uso farmacéutico o veterinario, que comprende por lo menos un compuesto descrito en el presente documento en una composición farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener opcionalmente por lo menos un conservante conocido. Los conservantes incluyen, pero no se limitan a, fenol, m-cresol, p-cresol, o-cresol, clorocresol, alcohol bencílico, nitrato fenilmercúrico, fenoxietanol, formaldehído, clorobutanol, cloruro de magnesio (por ejemplo, hexahidrato), alquilparabeno (metilo, etilo, propilo, butilo y similares), cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, deshidroacetato de sodio y timerosal, o mezclas de los mismos en un diluyente acuoso. Se puede utilizar cualquier concentración o mezcla adecuada como se conoce en la técnica, tal como 0.001 a 5%, o cualquier rango o valor en el mismo. Ejemplos no limitantes incluyen, sin conservante, 0.1-2% de m-cresol, 0.1 a 3% de alcohol bencílico, 0.001 a 0.5% de timerosal, 0.001 a 2.0% de feno, 0.0005 a 1.0% de alquilparabeno(s), y similares.

60

Opcionalmente se pueden agregar otros excipientes, por ejemplo, agentes de isotonicidad, reguladores, antioxidantes, potenciadores de conservantes al diluyente. Un agente de isotonicidad tal como glicerina, se utiliza comúnmente a

65

concentraciones conocidas. Un regulador fisiológicamente tolerado se agrega preferiblemente para proporcionar control de pH mejorado. Las composiciones farmacéuticas pueden cubrir un amplio rango de pH, tal como de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 10, específicamente, un rango de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 9, y más específicamente, un rango de aproximadamente 6.0 a aproximadamente 8.0. En un aspecto, las formulaciones de la presente invención tienen pH entre aproximadamente 6.8 y aproximadamente 7.8. Los reguladores adecuados incluyen reguladores de fosfato, fosfato de sodio y solución salina regulada con fosfato (PBS).

Otros aditivos, tales como solubilizantes farmacéuticamente aceptables como Tween 20 (monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)), Tween 40 (monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)), TWEEN 80 (monooleato de sorbitán de polioxietileno (20)), Pluronic F68 (copolímeros de bloques de polioxietileno polioxipropileno), y PEG (polietilenglicol) o surfactantes no iónicos tales como polisorbato 20 o 80 o poloxámero 184 o 188, polioles PLURONIC®, otros copolímeros de bloque, y quelantes tales como EDTA y EGTA se pueden agregar opcionalmente a las composiciones farmacéuticas para reducir la agregación. Estos aditivos son particularmente útiles si un recipiente de bomba o plástico se utiliza para administrar la composición farmacéutica. La presencia de surfactante farmacéuticamente aceptable mitiga la propensión de la composición de agregado.

La composición de la invención también pueden contener los conservantes de metilparabeno (también conocido como éster de metilo de ácido 4-hidroxibenzoico; p- hidroxibenzoato de metilo; o METHYL CHEMOSEPT), etilparabeno (también conocido como éster de etilo de ácido 4-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de etilo; o ETHYL PARASEPT), propilparabeno (también conocido como éster de propilo del ácido 4-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de propilo; NIPASOL; o PROPYL CHEMOSEPT) y/o butilparabeno (también conocido como éster de propilo de ácido 4-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de propilo; o BUTYL CHEMOSEPT). En algunos aspectos, la composición contiene metilparabeno y/o propilparabeno.

También se pueden administrar las composiciones de la presente invención en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias de lípidos. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multi-laminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica (véase Prescott, ed., METH. CELL BIOL. 14:33 (1976)). Los liposomas, métodos para preparar y métodos de uso se describen en las Patentes Estadounidenses Nos. 4,089,8091 (proceso para la preparación de liposomas), 4,233,871 (métodos con respecto a materiales biológicamente activos en vesículas de lípidos), 4,438,052 (proceso para producir micelas mixtas), 4,485,054 (grandes vesículas multilamelares), 4,532,089 (liposomas de tamaño gigante y métodos de los mismos) , 4,897,269 (sistema de suministro de fármacos liposómicos), 5,820,880 (formulaciones liposómicas), y así sucesivamente.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos de protección convencionales, tales como aquellos descritos en PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY (1973); y GREENE Y WUTS, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (1991). Los grupos de protección se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando los métodos conocidos de la técnica.

Se puede solubilizar o suspender el compuesto de la invención en un preconcentrado (antes de diluciones con un diluyente), agregar al preconcentrado antes de dilución, agregar el preconcentrado diluido, o agregar a un diluyente antes de la mezcla con el preconcentrado. El compuesto de la invención también se puede coadministrar como parte de una forma de dosificación independiente, para efecto terapéutico. Opcionalmente, el compuesto de la invención puede estar presente en una primera cantidad solubilizada, y una segunda cantidad no solubilizada (en suspensión).

La formulación farmacéutica también puede contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden administrar a los animales, como se describe aquí.

Para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, un compuesto se puede combinar con un portador inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Más aún, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón; gelatina; azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa; edulcorantes de maíz; gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa; polietilenglicol; ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen, sin limitación, 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 de xantano y similares.

Para la administración oral, la composición también contiene opcionalmente un edulcorante. Los edulcorantes incluyen, pero no se limitan a sacarosa, fructosa, sacarina de sodio, sucralosa (SPLENDA®), sorbitol, manitol, aspartamo, ciclamato de sodio, y similares y combinaciones de los mismos.

5 Las suspensiones acuosas, emulsiones y/o elixires para administración oral de esta invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, tales como, pero no limitado a sabores de naranja o limón, agentes colorantes, tales como materias colorantes, agentes colorantes naturales o pigmentos, además de los diluyentes tales como agua, glicerina y diversas combinaciones, como se describe aquí.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, grageas, sellos o comprimidos cada uno contiene una cantidad predeterminada del compuesto; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite, y como un bolo, etc.

15 Se puede fabricar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar al comprimir, en una máquina adecuada, el compuesto en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o dispersante. Se pueden elaborar comprimidos por moldeo, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir opcionalmente o calificar y se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto en el mismo.

20 Adicionalmente, se pueden incorporar composiciones que comprenden los compuestos en polímeros biodegradables que permitan la liberación sostenida del compuesto. Los polímeros biodegradables y sus usos se describen en detalle en Brem et al., 74 J. NEUROSURG. 441-46 (1991). Ejemplos adecuados de composiciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de la presente invención, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (que incluyen poli (2-hidroxiethyl-metacrilato), o poli (vinilalcohol)), polilactidas (Patente Estadounidense No. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, acetato de etilen- vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico -ácido glicólico degradables tales como el LUPRON DEPOT® (Tap Pharmaceuticals, Inc., Chicago, Ill) (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico ácido glycoHc y acetato de leuprolida), y ácido poli-D- (-) - 3-hidroxibutírico.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyecciones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Se pueden presentar las composiciones en contenedores en la unidad de dosis o de dosis múltiples, ampollas y frascos sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelamiento (liofilizado) que solo requiere la adición del portador líquido estéril, agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

35 Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa. Se pueden administrar composiciones farmacéuticas por vía parenteral mediante inyección de una composición farmacéutica que comprende un compuesto disuelto en un portador líquido inerte. El término "parenteral", como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyecciones intraperitoneales, o técnicas de infusión. Los portadores líquidos aceptables incluyen, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo y similares, así como solventes orgánicos tales como solcetal, glicerol formal y similares. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas al disolver o suspender el compuesto en el portador líquido de tal manera que la formulación final contiene desde aproximadamente 0.005% hasta 30% en peso de un compuesto.

45 La composición de la invención también pueden incluir agentes terapéuticos adicionales tales como, pero no limitados a fármacos hidrófilos, fármacos hidrófobos, macromoléculas hidrófilas, citoquinas, peptidomiméticos, péptidos, proteínas, toxoides, sueros, anticuerpos, vacunas, nucleósidos, nucleótidos, análogos de nucleósidos, materiales y/o combinaciones genéticas de los mismos.

50 Ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros agentes antineoplásicos, analgésicos y agentes antiinflamatorios, agentes antianginosos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiartríticos, agentes antiasmáticos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, agentes antiepilépticos, antieméticos, agentes antifúngicos, agentes antigotosos, agentes antihipertensivos, agentes antimaláricos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes terapéuticos tiroideos, antitúxicos, agentes ansiolíticos, agentes hipnóticos, agentes 55 neurolépticos, bloqueadores β , agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores H de histamina, inmunosupresores, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos,

relajantes musculares, agentes nutricionales, citoquinas, peptidomiméticos, péptidos, proteínas, toxoides, sueros, sedantes, hormonas sexuales, antagonistas o agonistas de hormonas sexuales, estimulantes anticuerpos, vacunas, nucleósidos, análogos de nucleósidos y materiales genéticos. También se pueden incluir agentes terapéuticos anfilílicos y agentes nutricionales.

El agente terapéutico adicional se puede solubilizar o suspender en un preconcentrado (antes de las diluciones con un diluyente), agregar al preconcentrado antes de dilución, agregar al preconcentrado diluido, o agregar a un diluyente antes de la mezcla con el preconcentrado. También se puede coadministrar el agente terapéutico adicional como parte de una forma de dosificación independiente, para el efecto terapéutico. Opcionalmente, el agente terapéutico adicional (s) puede estar presente en una primera cantidad, solubilizada, y una segunda cantidad, no solubilizada (suspendida). Dicho agente terapéutico adicional (s) puede ser cualquier agente (s) que tiene valor terapéutico u otro valor cuando se administra a un animal, particularmente a un mamífero, tal como fármacos, nutrientes y agentes de diagnóstico.

Adicionalmente al compuesto y composiciones de la invención, y los agentes farmacéuticamente activos adicionales, la formulación farmacéutica también puede contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden administrar a los animales, como se describe aquí.

Las formulaciones farmacéuticas útiles en la presente invención pueden contener una cantidad de un compuesto (s) de acuerdo con esta invención en una cantidad efectiva para tratar afección, trastorno o enfermedad del sujeto que se va a tratar.

La invención también se dirige a una forma de equipo útil para administración a pacientes en necesidad del mismo. El equipo puede tener un medio portador que está compartimentado en un confinamiento cerrado para recibir dos o más medios de contenedor aquí, que tiene un primer recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la invención y un portador, excipiente o diluyente. Opcionalmente, el equipo puede tener medios de contenedores adicionales que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes adicionales.

El equipo comprende un recipiente para las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único contenedor, no dividido. Normalmente, el equipo contiene instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de equipo es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico que prescribe. Los equipos de la invención incluyen equipos y métodos de prueba y detección, para permitir a los profesionales medir los niveles de los ingredientes activos en los fluidos corporales. Los equipos de la invención también incluyen reactivos grado investigación y equipos disponibles para compra y uso por parte de entidades de investigación.

IV. Rutas de administración de composiciones que comprenden los compuestos de la Invención

La invención se relaciona adicionalmente con la administración de por lo menos un compuesto descrito aquí por las siguientes rutas, que incluyen, pero no se limitan a administración oral, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitaria, intracelular, intracerebellar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intrahepática, intramiocárdica, intraósea, intrapélvica, intrapericardiaca, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intrarrenal, intrarretiniana, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterina, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, medios iontoforéticos, o por medios transdérmicos.

A veces puede ser deseable suministrar los compuestos de la presente invención al sujeto durante periodos prolongados de tiempo, por periodos de una semana a un año a partir de una única administración. Se pueden emplear ciertos dispositivos médicos para proporcionar una dosificación intermitente continua o en demanda de un paciente. Los dispositivos pueden ser una bomba de aparato de difusión, u otro dispositivo que contiene un depósito de fármaco y, opcionalmente, de componentes de diagnóstico o monitorización para regular el suministro del fármaco. Se pueden utilizar diversas formas de dosificación de liberación lenta, depósito o implante. Una forma de dosificación puede contener una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito aquí que tiene un bajo grado de solubilidad en los fluidos corporales, (a) una sal de adición de ácido con un ácido polibásico tal como ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácidos naftaleno di- o mono- sulfónico, ácido poligalacturónico, y similares; (b) una sal con un catión de metal polivalente tal como zinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio y similares, o con un catión orgánico formado a partir de por ejemplo, N,N'-dibencil etilendiamina o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b), por ejemplo, una sal de tanato de zinc. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención o una sal relativamente insoluble tal como las que se acaban de describir, se pueden formular en un gel, un gel de monoestearato de aluminio con, por ejemplo, aceite de sésamo, adecuado para inyección. Las sales incluyen, pero no se limitan a, sales de zinc, sales de tanato de zinc, sales de pamoato, y similares. Otro tipo de formulación de depósito de liberación lenta para inyección contendría el compuesto o sal disperso o encapsulado en un polímero de degradación lenta, no tóxico, no antigénico tal como un polímero de ácido poliláctico/ácido poliglicólico, que incluye las formulaciones como se describe

5 en la Patente Estadounidense No. 3,773,919. Los compuestos o sales relativamente insolubles de los mismos tales como aquellas descritas anteriormente también se pueden formular en gránulos silásticos de matriz de colesterol, particularmente para uso en animales. Las formulaciones de liberación lenta, depósito o implante adicionales, por ejemplo, liposomas de gas o líquido se conocen en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,770,222; SUSTAINED AND CONTROLLED RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEMS (1978).

10 Otros ejemplos incluyen el suministro de los compuestos de la presente invención que se van a administrar por el sistema de suministro de liberación sostenida que contiene una composición biodegradable. La composición biodegradable puede estar compuesta de un material biodegradable, coagulable en agua, no polimérico y un solvente orgánico biocompatible, no tóxico que es miscible a dispersable en un medio acuoso. Se puede implantar el sistema de suministro en un sitio de implante provocando que el solvente se disipe, disperse o lixivie de la composición en el fluido de tejido circundante a través de una matriz microporosa resultante.

15 El término "sitio del implante" pretende incluir un sitio, en o sobre el que se aplica la composición no polimérica. El sitio de implantación o implante también pueden incluir la incorporación de la composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la presente invención con un dispositivo sólido. Se puede incorporar la composición farmacéutica en un recubrimiento sobre una cánula que se implanta en un sujeto. Adicionalmente, se pueden utilizar otros materiales sólidos o biodegradables como un sustrato sobre el que se aplica la composición farmacéutica. El material recubierto, que comprende la composición farmacéutica luego se implanta, inserta o está adyacente al sujeto o paciente. El término "biodegradable" significa que el material y/o matriz no polimérica del implante se degradará con el tiempo por la acción de enzimas, mediante acción hidrolítica simple o enzimáticamente catalizada y/o por otros mecanismos similares en el cuerpo humano. "Bioerosionable", significa que la matriz del implante se erosionará o degradará con el tiempo debido, por lo menos en parte, al contacto con sustancias encontradas en los fluidos de los tejidos circundantes, acción celular, y similares. "Bioabsorbible", significa que la matriz no polimérica se descompondrá y absorberá dentro del cuerpo humano, por una célula, un tejido, y similares.

20 Los materiales no poliméricos que se pueden utilizar en la composición en general son aquellos que son biocompatibles, sustancialmente insolubles en agua y fluidos corporales, y biodegradables y/o bioerosionables. El material no polimérico es capaz de ser por lo menos parcialmente solubilizado en un solvente orgánico soluble en agua. Los materiales no poliméricos también son capaces de coagularse o solidificarse para formar una matriz de implante sólida. El material no polimérico se combina con un solvente orgánico compatible y adecuado para formar una composición que tiene la consistencia deseada que varía desde acuosa hasta viscosa hasta una masilla o pasta para untar.

25 Los solventes orgánicos adecuados son aquellos que son biocompatibles, farmacéuticamente aceptables, y disolverán por lo menos parcialmente el material no polimérico. El solvente orgánico tiene una solubilidad en agua que varía desde miscible hasta dispersable. Opcionalmente, se puede incluir un agente formador de poros en la composición para generar poros adicionales en la matriz de implante. El agente formador de poros puede ser cualquier sustancia orgánica o inorgánica, farmacéuticamente aceptable que sea sustancialmente soluble en agua o fluido corporal, y se disipará a partir del material no polimérico de coagulación y/o la matriz sólida del implante en el fluido corporal circundante en el sitio del implante.

30 Los compuestos de la presente invención son capaces de proporcionar un efecto biológico, fisiológico o terapéutico local o sistémico en el cuerpo de un animal. En la formulación de algunas composiciones farmacéuticas descritas aquí, el compuesto es preferiblemente soluble o dispersable en la composición no polimérica para formar una mezcla homogénea, y después de la implantación, se incorpora en la matriz de implante. A medida que la matriz sólida se degrada con el tiempo, el compuesto es capaz de ser liberado de la matriz en el fluido del tejido adyacente, y al tejido u órgano corporal pertinente, ya sea adyacente o distante del sitio del implante, preferentemente a una velocidad controlada. La liberación del compuesto de la matriz se puede variar por la solubilidad del compuesto en un medio acuoso, la distribución del compuesto dentro de la matriz, el tamaño, forma, porosidad y solubilidad y biodegradabilidad de la matriz sólida. Véase por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,888,533. Las cantidades y concentraciones de ingredientes en la composición administrada al paciente generalmente serán efectivas para realizar la tarea prevista.

35 En otros aspectos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante sistemas de suministro de agente bioactivo que contienen micropartículas suspendidas en una matriz de polímero. Las micropartículas pueden ser microcápsulas, microesferas o nanoesferas actualmente conocidas en la técnica. Las micropartículas deben ser capaces de ser atrapadas intactas dentro de un polímero que es o se convierte en un gel una vez dentro de un entorno biológico. Las micropartículas pueden ser biodegradables o no biodegradables. Muchas de las técnicas de microencapsulación utilizadas para incorporar un agente bioactivo en un portador de micropartículas se enseñan en la técnica. Véase, por ejemplo, patentes Estadounidenses Nos. 4,652,441; 5,100,669; 4,438,253; and 5,665,428.

40 Una matriz polimérica preferida será biodegradable y presentará solubilidad en agua a baja temperatura y se someterá a gelificación térmica reversible a temperaturas fisiológicas corporales de mamíferos. La matriz polimérica es capaz de liberar la sustancia atrapada dentro de su matriz a través del tiempo y de una manera controlada. Los polímeros se degradan gradualmente mediante hidrólisis enzimática o no enzimática en ambientes acuosos o fisiológicos. Véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 6,287,588.

Métodos de preparación

Se conocen métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una determinada cantidad de ingredientes activos, o serán evidentes a la luz de esta descripción, para aquellos expertos en la técnica. Los métodos para preparar dichas composiciones farmacéuticas pueden incorporar otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones como se describe en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E. W., ed., Mack Publishing Company, 19ª ed. (1995).

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican de una manera que es conocida, que incluyen procesos de mezcla, disolución, o liofilización convencionales. De esta manera, se pueden obtener preparaciones farmacéuticas líquidas mediante la combinación de los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moler la mezcla resultante y procesar la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea o es necesario.

Un experto común en la técnica apreciará que un método para administrar cantidades farmacéuticamente efectivas de las composiciones de la invención a un paciente en necesidad del mismo, se puede determinar empíricamente, o mediante estándares actualmente reconocidos en las técnicas médicas. Se pueden administrar los agentes a un paciente como composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se entenderá que, cuando se administra a un paciente humano, el uso diario total de los agentes de las composiciones de la presente invención se decidirá dentro del alcance del juicio médico por el médico tratante. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores: el tipo y grado de respuesta celular a ser alcanzado; actividad del agente o composición específica empleada; agentes o composición específica empleada; edad, peso corporal, salud general, género y dieta del paciente; tiempo de administración, ruta de administración, e índice de excreción del agente; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el agente específico; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Está bien dentro de la experticia de la técnica comenzar con dosis de agentes a niveles más bajos que aquellos requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta conseguir el efecto deseado.

También se puede administrar la dosificación de una manera específica al paciente para proporcionar una concentración predeterminada de los agentes en la sangre, como se determina por técnicas aceptadas y de rutina en la técnica.

V. Determinaciones de dosificación

En general, se pueden utilizar los compuestos descritos aquí solos o en concierto con otros agentes terapéuticos en dosis apropiadas definidas por pruebas de rutina con el fin de obtener una eficacia óptima, mientras que se minimiza cualquier toxicidad potencial. Se puede seleccionar el régimen de dosificación que utiliza un compuesto de la presente invención de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo, condición médica del paciente; gravedad de la afección que se va a tratar; ruta de administración; función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico o veterinario de experiencia común puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la afección.

La precisión óptima para conseguir concentraciones de fármaco dentro del rango que produce la máxima eficacia con mínima toxicidad puede requerir un régimen con base en la cinética de la disponibilidad del compuesto a uno o más sitios objetivo. Se pueden considerar la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco al determinar la concentración óptima para un régimen de tratamiento. Las dosificaciones de un compuesto descrito aquí se pueden ajustar cuando se combinan para lograr los efectos deseados. Por otro lado, las dosificaciones de estos diversos agentes terapéuticos se pueden optimizar de forma independiente y combinar para lograr un resultado sinérgico en donde la patología se reduce más de lo que sería si se utilizara cada agente solo.

En particular, la toxicidad y eficacia terapéutica de un compuesto descrito aquí se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben índices terapéuticos grandes, excepto cuando la citotoxicidad del compuesto es la actividad o resultado terapéutico que se desea. Aunque se pueden utilizar compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, un sistema de administración puede dirigir dichos compuestos al sitio de tejido afectado con el fin de minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, de ese modo, reducir los efectos secundarios. En general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de una manera que se maximiza la eficacia y minimiza la toxicidad.

Se pueden utilizar los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales para formular un rango de dosificaciones para uso en humanos. Las dosificaciones de dichos compuestos se encuentran preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. Para

5 cualquier compuesto utilizado en los métodos de la presente invención, se puede estimar la dosis terapéuticamente efectiva inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir un rango de concentración de plasma circulante que incluye la IC₅₀ (la concentración del compuesto de prueba que consigue una inhibición media máxima de los síntomas) según se determina en el cultivo celular. Se puede utilizar dicha información para determinar con precisión dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por cromatografía líquida de alta resolución.

10 Más aún, la administración de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede optimizar el uso de un sistema de modelado farmacocinético/farmacodinámico. Se puede elegir uno o más regímenes de dosificación y se puede utilizar un modelo farmacocinético/farmacodinámico para determinar el perfil farmacocinético/farmacodinámico de uno o más regímenes de dosificación. A continuación, se puede seleccionar uno de los regímenes de dosificación para administración que logra la respuesta farmacocinética/farmacodinámica deseada con base en el perfil farmacocinético/farmacodinámico particular. Véase Patente Estadounidense No. 6,747,002.

15 Se conocen métodos en la técnica para determinar las dosis efectivas para los propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, ya sea o no formuladas en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad efectiva en conjunto", como se utiliza aquí, significa la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional de la salud, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibir la aparición o progresión de un trastorno), el término "cantidad efectiva en conjunto" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhibe en un sujeto el comienzo o progresión de un trastorno que busca un investigador, veterinario, médico u otro profesional de la salud. Por lo tanto, la presente invención proporciona adicionalmente combinaciones de 20 dos o más agentes terapéuticos, en donde, (a) cada agente terapéutico se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente efectiva; (b) por lo menos un agente terapéutico en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es terapéutico o profiláctico cuando se administra en combinación con el segundo o agentes terapéuticos adicionales según la invención; o (c) ambos agentes terapéuticos se administran en una cantidad que es subterapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos. Las combinaciones de tres o más agentes terapéuticos son análogamente posibles. Los métodos de terapia de combinación incluyen coadministración de una única formulación que contiene todos los agentes activos; esencialmente la administración contemporánea de más de una formulación; y administración de dos o más agentes activos se formulan por separado.

25 Más específicamente, las composiciones farmacéuticas en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar durante una semana, un mes, o en el transcurso de varios meses, 3, 6, 9 o 12 meses, o intervalos conocidos en la técnica y se determinó que es clínicamente relevante. Las dosis se pueden continuar durante toda la vida del paciente, o interrumpir según el juicio del profesional de la salud. La dosificación diaria de las composiciones se puede variar en un rango de 30 aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 1,000 mg por paciente, por día. El rango puede ser más particularmente desde aproximadamente 0.001 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal por día, aproximadamente 0.1 a 100 mg, de aproximadamente 1.0 a 50 mg o aproximadamente 1.0 a 20 mg por día para adultos (a aproximadamente 60 kg). Adicionalmente, las dosificaciones pueden ser de aproximadamente 0.5 a 10 mg/kg por día, aproximadamente de 1.0 a 45 5.0 mg/kg por día, 5.0 a 10 mg/kg por día, o dosis equivalentes según lo determina un médico, para lograr una concentración en suero que sea clínicamente relevante.

40 En el caso de inyecciones, es usualmente conveniente dar mediante una ruta intravenosa en una cantidad de aproximadamente 0.01 a 30 mg, de aproximadamente 0.1 a 20 mg o aproximadamente 0.1 a 10 mg por día para adultos (a aproximadamente 60 kg). Las dosis intravenosas pueden incluir un bolo o una dosificación lenta. En el caso de otros animales, también se puede administrar la dosis calculada para 60 kg.

50 Como un ejemplo no limitante, el tratamiento de humanos o animales se puede proporcionar como una dosificación de una vez o periódica de un compuesto de la presente invención 0.0001 a aproximadamente 1,000 mg por paciente, por día. El rango puede ser más particularmente desde aproximadamente 0.001 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal por día, aproximadamente 0.1 a 100 mg, aproximadamente 1.0 a 50 mg o aproximadamente 1.0 a 20 mg por día para 55 adultos (a aproximadamente 60 kg). Adicionalmente, las dosificaciones pueden ser de aproximadamente 0.5 a 10 mg/kg por día, aproximadamente de 1.0 a 5.0 mg/kg por día, 5.0 a 10 mg/kg por día, o dosis equivalentes según lo determine un médico, para lograr una concentración en suero que sea clínicamente relevante.

60 Específicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por lo menos una vez a la semana durante el transcurso de varias semanas. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas se administran por lo menos una vez a la semana durante varias semanas a varios meses. En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas se administran una vez a la semana durante cuatro a ocho semanas. En aún otro aspecto, las composiciones farmacéuticas se administran una vez a la semana durante cuatro semanas.

65 VI. Métodos de uso de los compuestos de la invención

La presente invención se dirige adicionalmente a métodos que tienen utilidad en el tratamiento de cualesquier enfermedades asociadas con la pérdida de neuronas. Más específicamente, la presente invención proporciona adicionalmente métodos para estimular neurogénesis y/o inhibir la degeneración neuronal en un mamífero. El método puede comprender administrar a un mamífero una composición que comprende un compuesto descrito aquí. La composición que comprende un compuesto descrito aquí se puede administrar en una cantidad efectiva para estimular la neurogénesis y/o inhibir la degeneración neuronal en el mamífero.

Un método para tratar un mamífero afectado con una enfermedad o afección neurodegenerativa puede comprender administrar al mamífero una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto descrito aquí. Se puede seleccionar la enfermedad o afección neurodegenerativa del grupo que consiste de apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática, encefalomiелitis diseminada aguda, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), retinitis pigmentosa, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencia senil, parálisis supranuclear progresiva, demencias subcorticales, enfermedad de Wilson, enfermedad de infarto múltiple, demencia arteriosclerótica, demencia asociada con SIDA, degeneración cerebelosa, síndromes de degeneración espinocerebelosa, ataxia de Friedreichs, ataxia telangiectasia, daño cerebral relacionado con epilepsia, lesión de médula espinal, síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, degeneración estriatonigral, vasculitis cerebral, encefalomiopatías mitocondriales, ceroidlipofuscinosis neuronal, atrofiас musculares espinales, trastornos de almacenamiento lisosomal con afectación del sistema nervioso central, leucodistrofiас, trastornos defecto del ciclo de urea, encefalopatías hepáticas, encefalopatías renales, encefalopatías metabólicas, porfiria, meningitis bacteriana, meningitis viral, meningoencefalitis, enfermedades priónicas, envenenamientos con compuestos neurotóxicos, síndrome de Guillain Barre, neuropatías inflamatorias crónicas, polimiositis, dermatomiositis y daño cerebral inducido por radiación. Se incluyen en el aspecto la neurodegeneración que incluyen neuropatía periférica debido a administración terapéutica de irradiación craneal o agentes quimioterapéuticos.

Un método para tratar un mamífero afectado con una enfermedad o afección neuropsiquiátrica puede comprender administrar al mamífero una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto descrito aquí. La enfermedad o afección neuropsiquiátrica se pueden seleccionar del grupo que consiste de trastornos de ansiedad, trastornos de infancia, trastornos de alimentación, trastornos del estado de ánimo, trastornos cognitivos, trastornos de personalidad, trastornos psicóticos, y trastornos relacionados con sustancias.

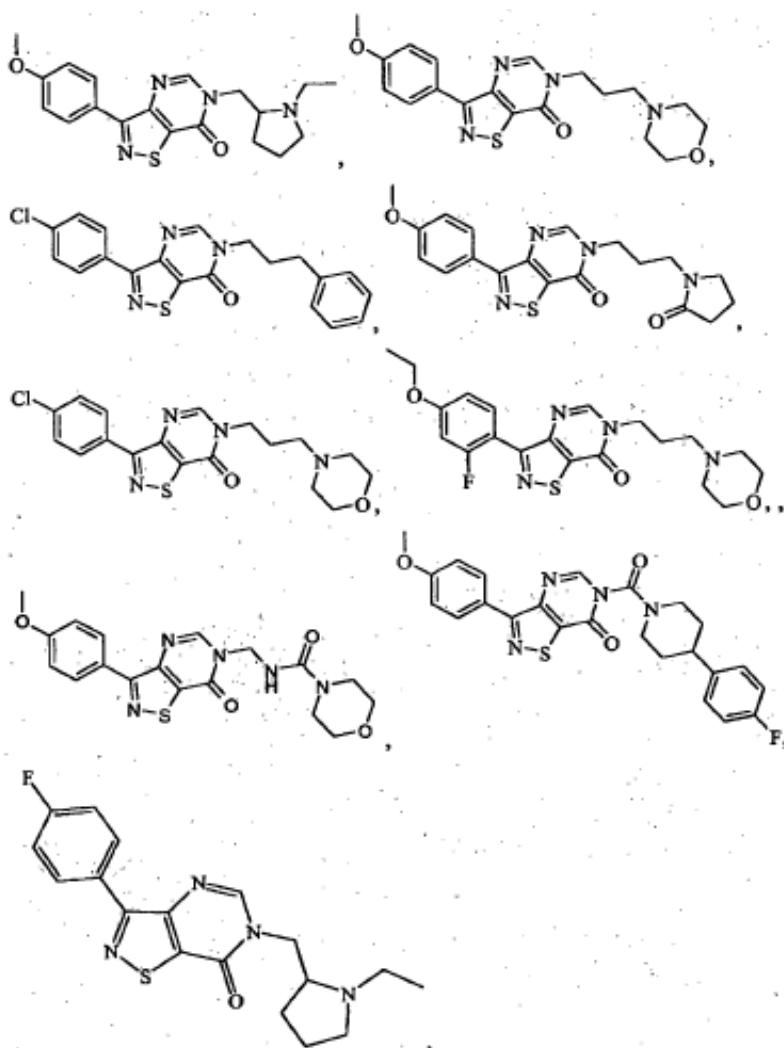
Más específicamente, los tipos de enfermedades/trastornos/afecciones psiquiátricas que se pueden tratar utilizando los compuestos de la presente invención incluyen trastornos de ansiedad, que incluyen, pero no se limitan a, trastorno de estrés agudo, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada; trastornos de infancia, que incluyen, pero no se limitan a, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de Asperger, trastorno autista, trastorno de conducta, trastorno de oposición desafiante, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de Tourette; trastornos de alimentación, que incluyen pero no se limitan a, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y; trastornos del estado de ánimo, que incluyen, pero no se limitan a, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar (depresión maníaca), trastorno ciclotímico y trastorno distímico; trastornos cognitivos, que incluyen, pero no se limitan a, delirio, demencia multi-infarto, demencia asociada con alcoholismo, demencia de tipo Alzheimer y demencia; trastornos de personalidad que incluyen, pero no se limitan a, trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípico, trastorno de personalidad antisocial, trastorno límite de personalidad, trastorno histriónico de personalidad, trastorno de personalidad narcisista, trastorno de personalidad por evitación, trastorno de personalidad dependiente, y trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo; trastornos psicóticos, que incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoaffectivo y trastorno psicótico compartido; trastornos relacionados con sustancias que incluyen, pero no se limitan a, dependencia al alcohol, dependencia a anfetamina, dependencia a cannabis, dependencia a cocaína, dependencia a alucinógenos, dependencia a inhalantes, dependencia a nicotina, dependencia de opiáceos, dependencia a fenciclidina y dependencia de sedantes.

Un método para tratar un mamífero afectado con una lesión traumática del cerebro puede comprender la administración de una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto descrito aquí al mamífero.

Un método para tratar un mamífero afectado con una lesión traumática de nervios puede comprender administrar al mamífero una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto descrito aquí.

Opcionalmente la composición farmacéutica es para administrar a un paciente en necesidad de esta, para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste de enfermedad neurodegenerativa, trastornos siquiátricos y envejecimiento

un método para estimular la neurogénesis y/o inhibir la degeneración neuronal en una mamífero, que comprende administrar una composición farmacéutica en una cantidad efectiva para estimular la neurogénesis y/o inhibir la degeneración neuronal en el mamífero, que incluye adicionalmente en el que la composición farmacéutica es para administrar a un paciente en necesidad de esta, para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste de enfermedad neurodegenerativa, trastornos siquiátricos y envejecimiento las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos, y un portador farmacéutico.

- 5 La invención también incluye un producto farmacéutico que comprende uno cualquiera o una combinación de los mismos, de las composiciones descritas aquí para administrar a un paciente en necesidad del mismo, para uso en el tratamiento de una afección que incluye la enfermedad neurodegenerativa, trastornos psiquiátricos, lesión cerebral, lesión del nervio y/o envejecimiento.
- 10 La invención también se dirige a métodos para estimular la neurogénesis y/o inhibir la neurodegeneración in vitro y ex vivo. Ejemplos de usos in vitro incluyen, pero no se limitan a, estimular el crecimiento de neuronas en células y tejidos cultivados, por ejemplo, músculo, piel, hueso, cartílago, ligamento, tendón, diente, ojo, cerebro, médula espinal, corazón, vaso sanguíneo, ganglio linfático, ovario, oviducto, útero, vagina, glándulas mamarias, testículos, vesículas seminales, pene, hipotálamo, pituitaria, tiroides, páncreas, glándula suprarrenal, riñón, uréter, vejiga, la uretra, boca, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, glándulas salivales, yema del gusto, tejido nasal, de tráquea y pulmonar. Ejemplos no limitantes de usos ex vivo incluyen inhibir neurodegeneración o estimular la neurogénesis en tejidos de órganos, que incluyen pero no se limitan a órganos intactos y sistemas de órganos tales como músculo, piel, hueso, cartílago, ligamento, tendón, diente, ojo, cerebro, médula espinal, corazón, vasos sanguíneos, ganglio linfático, ovario, oviducto, útero, vagina, glándulas mamarias, testículos, vesículas seminales, pene, hipotálamo, pituitaria, tiroides, páncreas, glándula suprarrenal, riñón, uréter, vejiga, uretra, boca, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, glándula salival, yema del gusto, tejido nasal, de tráquea, y pulmonar. Adicionalmente, las composiciones y métodos de la invención son útiles en conjunto con células madre pluripotentes y multipotentes, que incluyen pero no se limitan a células madre neurales de adultos, que conservan la capacidad de diferenciarse en un amplio rango de neuronas y glía. Las neuronas derivadas de dichas células madre neurales son capaces de migrar a varias regiones del SNC, recibiendo inervación aferente, formando proyecciones axonales, y expresando neurotransmisores. Las composiciones de la invención se pueden utilizar solas para promover neurogénesis de células madre neurales in vitro, in vivo y ex vivo, y también se pueden utilizar ventajosamente en combinación con factores de crecimiento conocidos que incluyen, pero no se limitan a factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs), factores de
- 25

5 crecimiento epidérmico (EGFs), factores de crecimiento transformante (TGF) y/o factores neurotróficos, cuyos ejemplos no limitados incluyen el factor de crecimiento neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y factor neurotrófico ciliar (CNTF). De acuerdo con lo anterior, las composiciones y métodos de la invención son útiles en la medicina regenerativa, en la que las células madre son inducidas a células formadoras de cualquier linaje (incluyendo células neuronales) y luego se suministran a regiones de lesión o degeneración para tratar enfermedad. El uso de las composiciones y métodos de la invención es ventajoso en conjunto con factores de crecimiento para dirigir las células madre neurales endógenas para diferenciarse en neuronas o células gliales, así como en las terapias de reemplazo celular con base en el suministro de células neuronales derivadas ex vivo a las áreas de lesión o degeneración.

10 La invención también incluye compuestos y composiciones en donde los compuestos de la invención están presentes en una forma de sal. Ejemplos de sales incluyen sales ácidas bisfosfónica que contienen nitrógeno básico, sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como potasio y sodio (que incluyen pero no se limitan a mono-, di- y tri-sodio), sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y manganeso, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos orgánicos tales como arginina, lisina o histidina. Se prefieren sales fisiológicamente aceptables no tóxicas.

15 La invención también incluye un equipo que comprende dos o más recipientes, que tiene un primer recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica que comprende cualquiera de las Fórmulas I a XII, y un segundo recipiente que comprende un portador, excipiente o diluyente, y/o en donde un tercer recipiente comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de un agente terapéuticamente activo adicional. El equipo también comprende la composición que comprende una cualquiera de las Fórmulas I a XII, reactivos de grado investigación estandarizados y estándares de control y también puede comprender dos o más composiciones que comprenden un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I a XII.

20 La invención incluye un método para promover la neurogénesis en una célula de mamífero que incluyen células madre neurales, células madre embrionarias y células progenitoras, dicho método comprende: cultivar las células en un medio celular, en presencia de la composición que comprende cualquiera de las Fórmulas I a XII, y observar dichas células para expresión de neurogénesis, incluyendo números mayores de células, calidad de células, diferenciación de las células, o una combinación de los mismos.

25 Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos específicos. Los ejemplos específicos, aunque indican aspectos específicos de la invención, se proporcionan solo a modo de ilustración.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Identificación de los Compuestos

35 Se realizó prueba de neurogénesis in vitro utilizando células progenitoras neuronales humanas. Dentro de este contexto, las células progenitoras neuronales humanas se pueden cultivar en medios y tener el potencial para producir neuronas maduras funcionales. El factor de neurogénesis en el medio de cultivo puede promover el número de células progenitoras que se diferencian en neuronas. De hecho, es un modelo in vitro ampliamente aceptado para probar la propiedad neurogenética química.

40 Las células se obtienen como progenitores neuronales humanos de una fuente comercial y se cultivan durante hasta tres pasajes o diferenciado en cualquier momento para producir potencialmente neuronas funcionales maduras en el cultivo. Después de dos pasajes para expandir las células, los progenitores se sembraron en microplacas de múltiples pozos y los medios se cambiaron a medio de diferenciación (mitógeno y suero negativo). Dentro de 2 horas de este cambio de medio, se agregan un vehículo, control positivo o compuesto de prueba a cada pozo. También, se agregaron con cada cambio de medio adicional (50% de cambio de volumen cada dos días). Los pozos de control contenían células y vehículo (0.2% de DMSO en DMEM/F12). Otros pozos contenían controles positivos para crecimiento progenitor neuronal, factor inhibidor de leucemia (LIF, 10 ng/ml).

45 Las células se tiñeron utilizando MAP-2, un marcador neuronal, en el día 11. Luego, cada compuesto de prueba se evaluó por la capacidad para promover un aumento en el número de neuronas y se compara con el control positivo, factor inhibidor de leucemia (LIF).

50 Los datos en la Tabla 2 demuestran que los ejemplos de los compuestos de la presente invención mostraron una mayor actividad de neurogénesis que el control positivo en la prueba de neurogénesis in vitro. Es decir, las células dadas al compuesto objeto mostraron un aumento del número adicional de neuronas en comparación con las células dadas al control positivo.

55 TABLA 2: Efectos de los compuestos sobre el aumento en el número de neuronas en comparación con el control de vehículo

60 Compuesto	% de control
--------------	--------------

3- (4-metoxifenil) -6 - [(1-etilpirrolidin-2-il) metil] - isotiazolo [4,5-d] pirimidin-7 (6H) – 107
ona

3- (4-metoxifenil) -6- [3- (4-morfolinil) propil] isotiazol [4,5-d] pirimidin-7 (6H) –ona 115

Ejemplo 2: Examen de efectividad de compuestos para inhibir degeneración neuronal

Los compuestos efectivos fueron sometidos a la prueba de degeneración de neuronas in vitro. Esta prueba tal como se aplica para el descubrimiento neuroprotector implica la capacidad de los fármacos para inhibir la apoptosis y necrosis.

En la medición de la capacidad de inhibir la apoptosis, las neuronas maduras (3-4 semanas después de iniciación de diferenciación) fueron tratadas con estaurosporina para inducir apoptosis. Una baja concentración de estaurosporina (10-100 nM) o concentración de beta-amiloide 1-42 péptidos a 1-10 μM o 25-35 péptidos beta amiloide 10-75 μM se utiliza para estimular la apoptosis. Al mismo tiempo que el tratamiento con estaurosporina, las neuronas se trataron con vehículo o uno de los agentes de prueba. Debido a que existe fuerte evidencia que demuestra que la caspasa-3 activada con estaurosporina inicia la ruta apoptótica, los compuestos de la invención que habilitan la capacidad de inhibir la apoptosis inducida por estaurosporina se cuantificaron por la cantidad de caspasa-3 activada. La capacidad inhibidora del compuesto se comparó con el vehículo y estaurosporina.

La necrosis de las neuronas maduras se inició utilizando concentración de 1-42 péptido beta-amiloide a 1-10 μM o 25-35 péptido beta amiloide a 10-75 μM. Este péptido sintético era de la misma longitud que se encuentra naturalmente en el cerebro AD. Debido a que se libera lactato deshidrogenasa (LDH) de las células cuando se deteriora la membrana plasmática, la pérdida de células se cuantificó por la cantidad de LDH liberada en el medio después de un tratamiento de 24 a 48 hr. La capacidad de los agentes neurogénicos para reducir la liberación de LDH inducida por el amiloide beta, versus control vehículo se utilizó como la medida de inhibición de degeneración de las neuronas.

Las neuronas disfuncionales se iniciaron utilizando cualquiera de los agentes anteriores o utilizando concentración de peróxido de hidrógeno a 1-100 μM. Utilizando un colorante que mide la actividad metabólica de las células, tales como MTT o ALAMARBLUE®, determinó la reducción de la capacidad respiratoria de las células, lo que indica la disfunción de las neuronas. La capacidad de los agentes neurogénicos para inhibir la reducción inducida por peróxido de hidrógeno en la respiración celular se utilizó como una medida de inhibición de disfunción neuronal, una etapa potencial que lleva a degeneración.

Luego los compuestos fueron sometidos a una serie de pruebas para determinar el mecanismo subyacente de su neurogénesis y la eficacia neuroprotectora así como también sus toxicidades. Ejemplos de receptores que se examinaron en esta detección fueron: adenosina, adrenérgicos, cannabinoides, dopamina, GABA, glutamato, histamina, muscarínicos, receptores de opiáceos, así como canales de calcio, potasio y sodio. Luego, los compuestos se probaron en una prueba celular HERG para identificar su toxicidad cardiaca potencial, una prueba de Ames para identificar su mutagenicidad, y una detección de Irwin para identificar su toxicidad en el sistema nervioso central.

Se evaluaron las eficacias de los compuestos en la prueba de Modelo de Envejecimiento y Comportamiento in vivo y modelos transgénicos de prueba de Alzheimer. En el Modelo de Envejecimiento de Comportamiento, los compuestos se evaluaron al medir la capacidad de producir una mejora en la función cognitiva de las habilidades motoras de ratones C57BL/6 de 21 meses de edad. Se ha mostrado previamente que la capacidad de los ratones C57BL/6 para aprender la tarea del laberinto de agua disminuye con la edad (por ejemplo, Fordyce and Wehner, 1993; Frick et al., 2000; Forster et al., 1996; Sumien et al., 2004; McDonald & Forster 2005, en prensa), y se asocia con el grado de neurogénesis en el hipocampo (Kempermann et al., 2002) y con indicadores funcionales de la plasticidad sináptica del hipocampo (van Praag et al., 1999). Se llevaron a cabo una serie de pruebas de comportamiento que se relacionan con el aprendizaje de una respuesta de evitación activa, medición del tiempo de reacción, memoria para habituación, medidas sensibles a la edad de las habilidades motoras, deambulación espontánea, y función sensorial para evaluar el alcance y especificidad de la mejora del comportamiento.

Se analizaron adicionalmente ciertos compuestos para determinar su capacidad de inhibir la neurodegeneración mediante peróxido de hidrógeno. Las neuronas humanas se tratan con peróxido de hidrógeno (50 μM) durante hasta 6 horas y luego se mide la pérdida neuronal utilizando respiración Alamar Blue. Si se agrega cualquiera de NNI-A (Fórmula II) o NNI-B (Fórmula XI) junto con peróxido de hidrógeno se observa menos pérdida de respiración. Estos resultados se demuestran en la Figura 1.

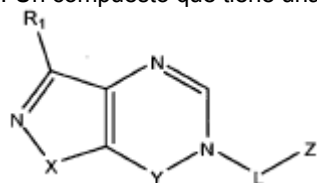
Se eligieron compuestos de prueba por tener penetración de barrera hematoencefálica ($\log_{BB} > -0.3$) y también tienen propiedades similares a fármacos, es decir, que siguen la "Regla de Cinco de Lipinski" (Véase, CA Lipinski, Adv. Drug Del. Rev. 1997, 23, 3). La "Regla de 5" establece que: la mala absorción o penetración es más probable cuando:

1. Existen más de 5 donantes de enlace H (expresado como la suma de OHS y NHs)
2. El peso molecular es de más de 500.
3. El \log_{P} es de más de 5 (o $M\log_{P}$ es de más de 4.15).

4. Hay más de 10 aceptores de enlaces H (expresado como la suma de Ns y Os).

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula I:



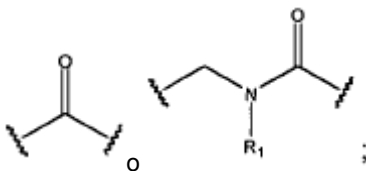
5 Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo;

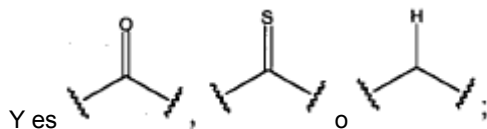
10 en donde R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, arilo, aralalquilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono, o un heterociclo, cuando R₁ no es hidrógeno se puede sustituir opcionalmente con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, -R₂, -OR₂, -SR₂, -N(R₂)₂, -CN, -NO₂, -NC(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)N(R₂)₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂NR₂, -S(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)OR₂, o -C(O)N(R₂)₂, en donde cada R₂ es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, arilo o heterociclo;

15

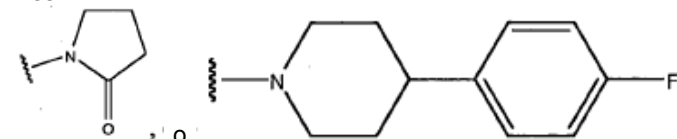
L es [CH₂]₂₋₆, CH₂-(C=O)-CH₂-,



X es S, SO₂, O, o NH;



Z es



20

alcoxi, halógeno, o -CF₃;

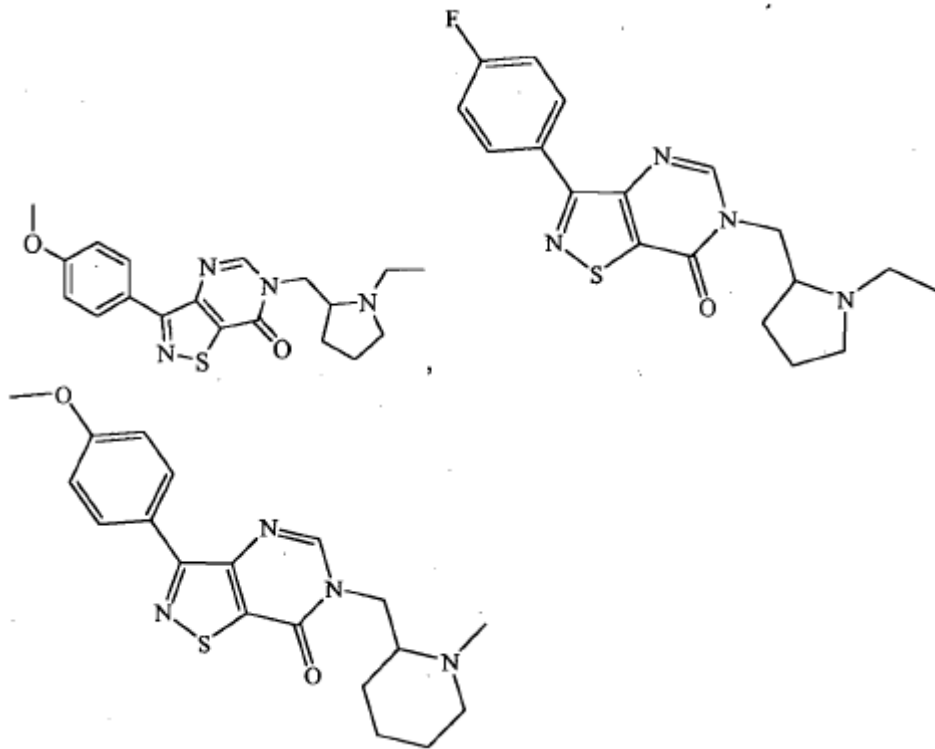
cada uno opcionalmente sustituido con H, OH, alquilo,

T es O, S, o NR₁;

25

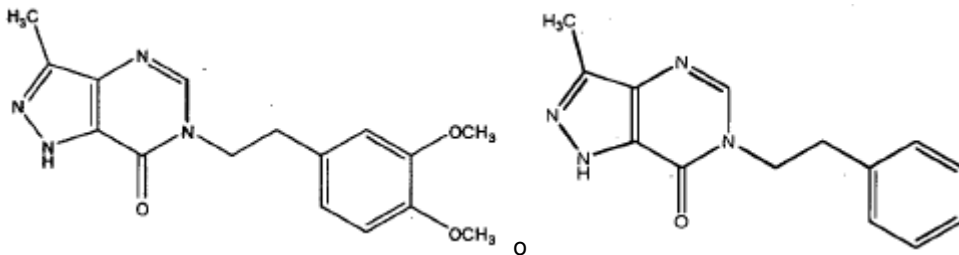
n es 2 o 3;

en donde cada R₁ es independiente y puede ser igual que el otro o preferiblemente diferente; o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

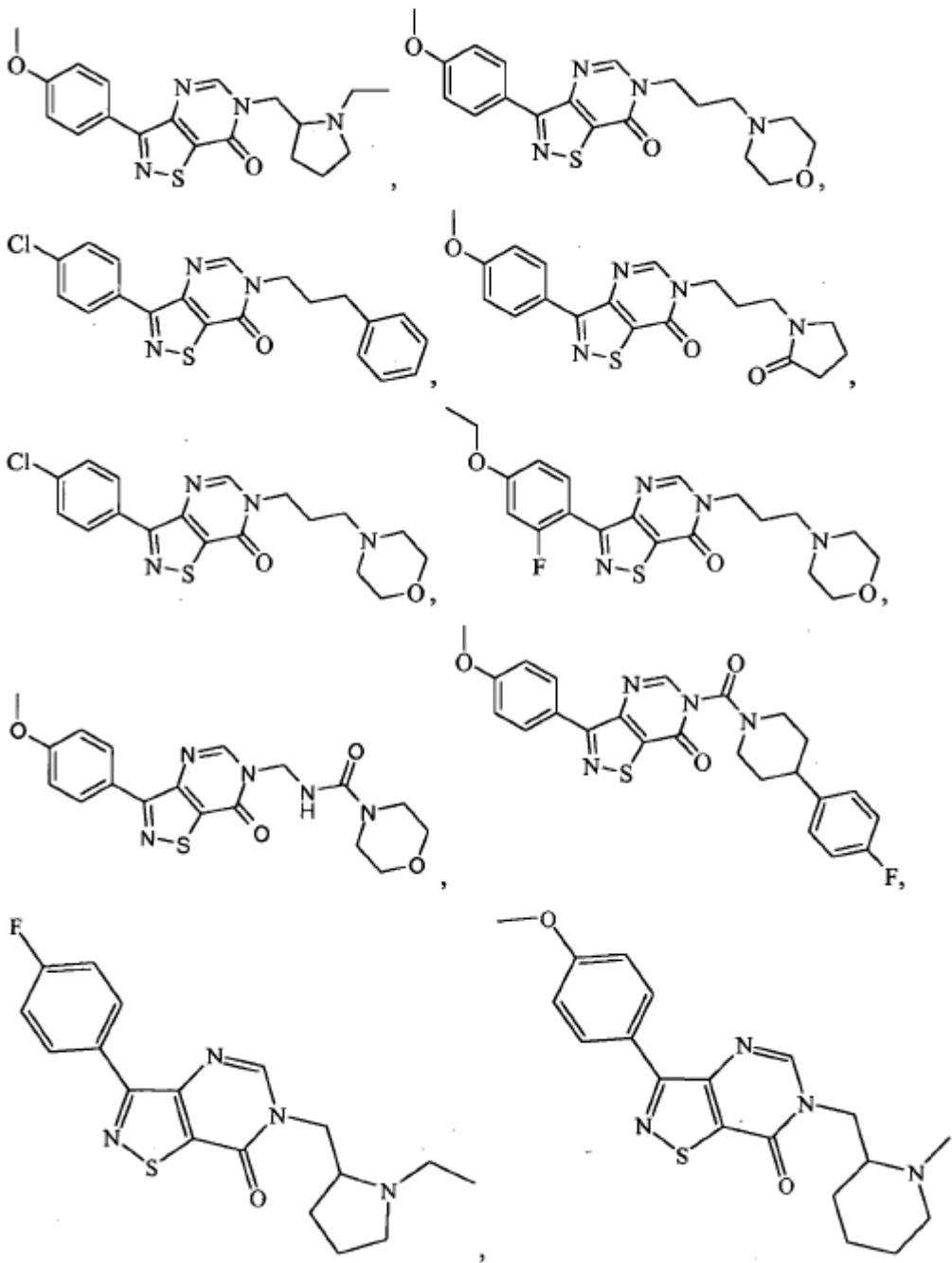


y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos;

5 con la condición de que el compuesto no es

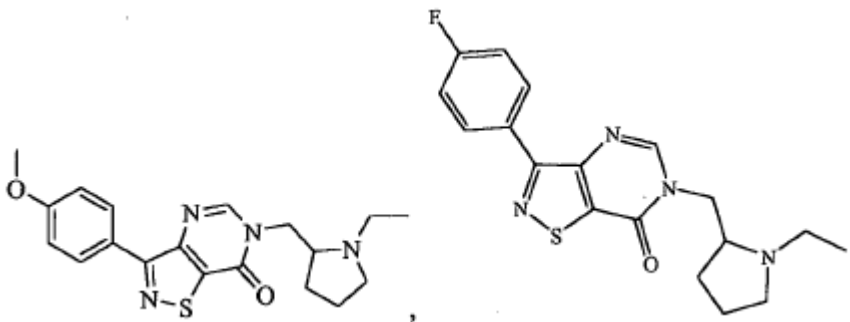


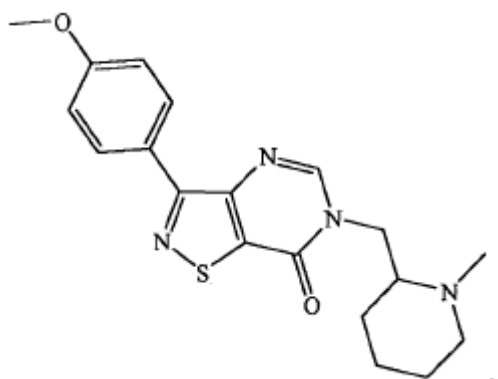
2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos

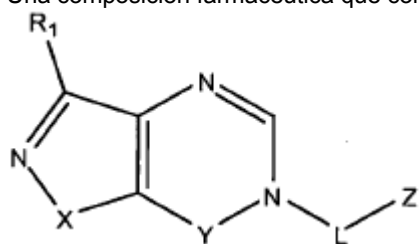
3. El compuesto de la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste de:





y
y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos

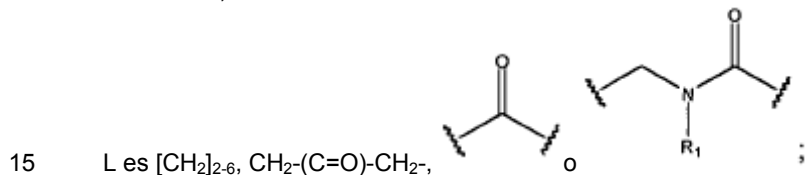
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I:



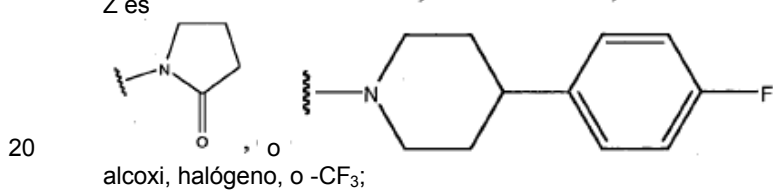
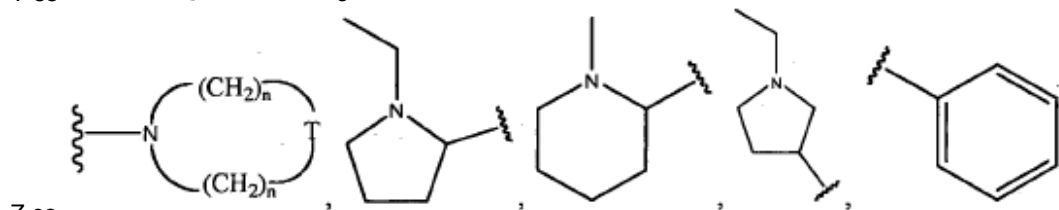
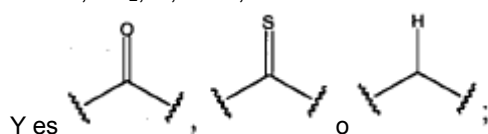
5
Fórmula 1

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo;

10 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, arilo, aralalquilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono, o un heterociclo, cuando R_1 no es hidrógeno se puede sustituir opcionalmente con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, $-CF_3$, $-R_2$, $-OR_2$, $-SR_2$, $-N(R_2)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-NC(O)R_2$, $-C(O)R_2$, $-C(O)N(R_2)_2$, $-S(O)_2R_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R_2$, $-C(O)R_2$, $-C(O)OR_2$, o $-C(O)N(R_2)_2$, en donde cada R_2 es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, arilo o heterociclo;



X es S, SO_2 , O, o NH;



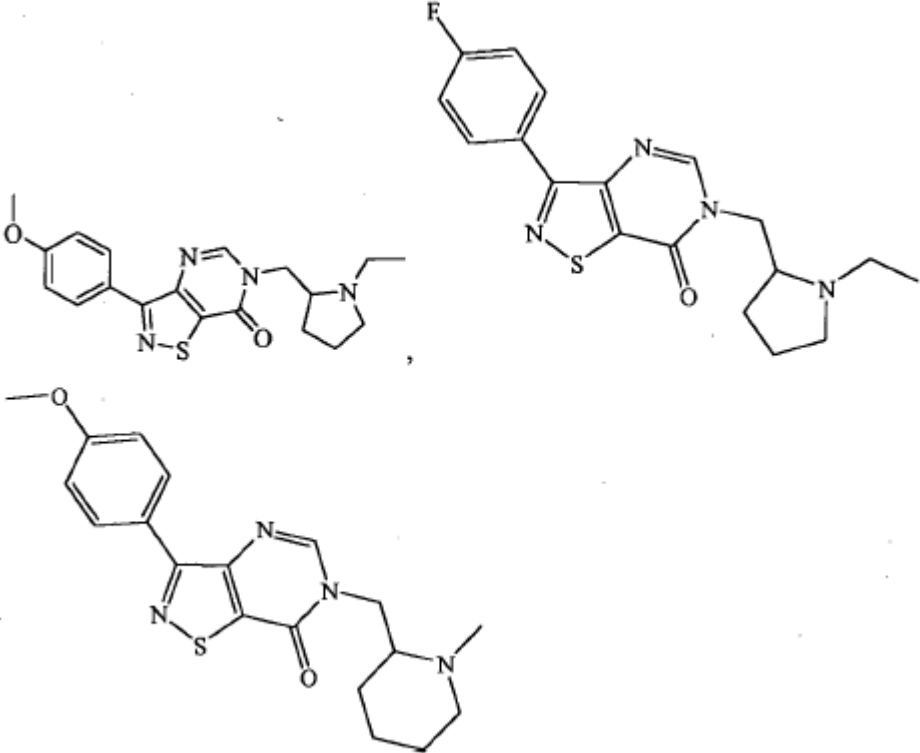
cada uno opcionalmente sustituido con H, OH, alquilo,

T es O, S, o NR_1 ;

n es 2 o 3;

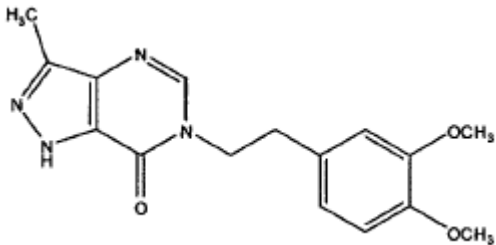
en donde cada R₁ es independiente y puede ser igual que el otro o preferiblemente diferente;

5 o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



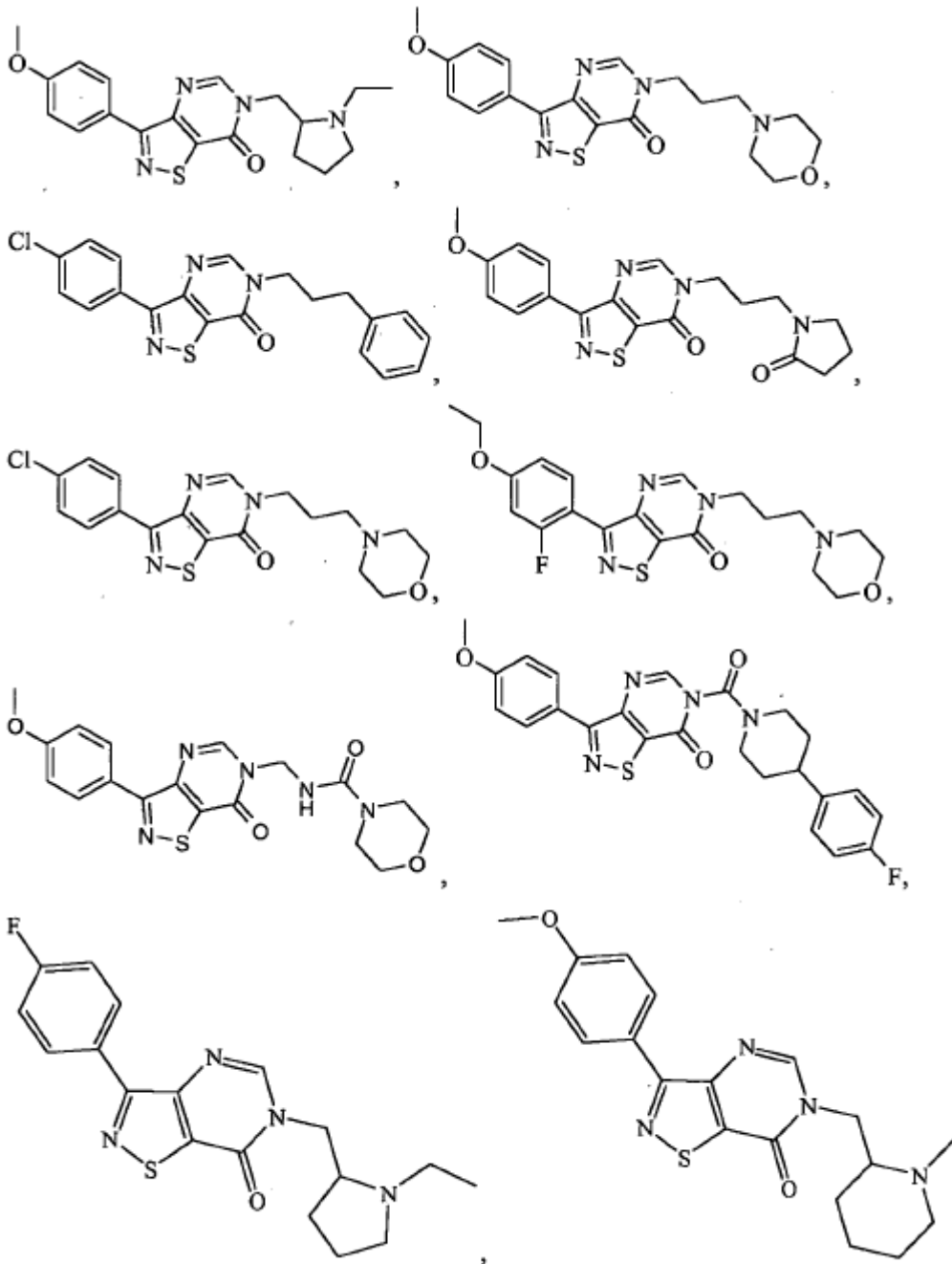
y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos;

y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, con la condición de que el compuesto no es



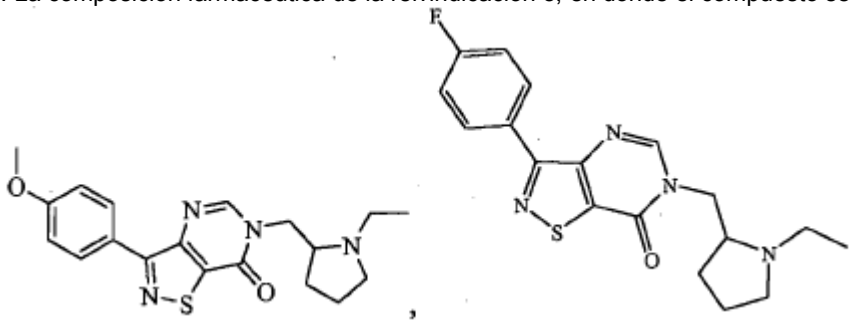
10

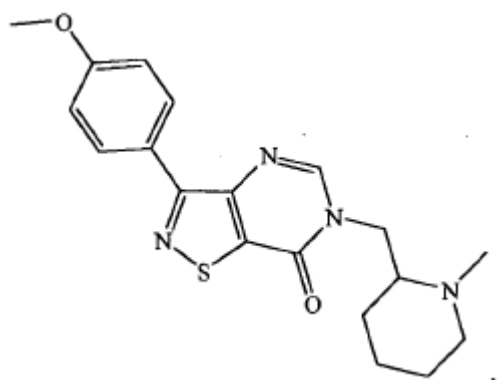
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos.

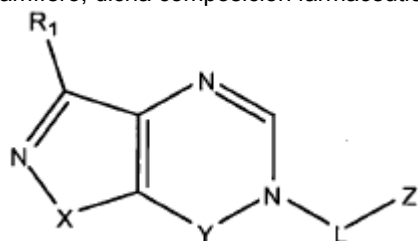
5 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:





y
y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos

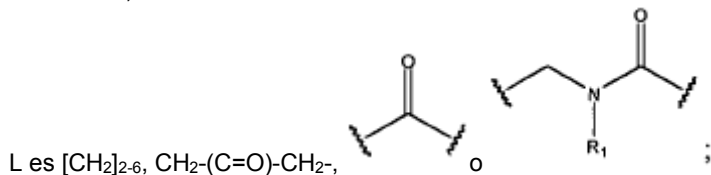
7. Una composición farmacéutica para uso en estimular neurogénesis y/o inhibir degeneración neuronal en un mamífero, dicha composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula I:



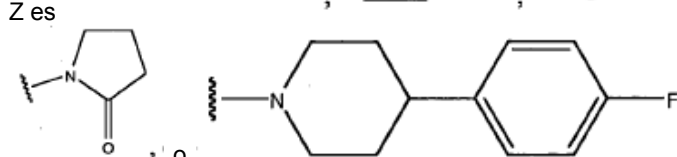
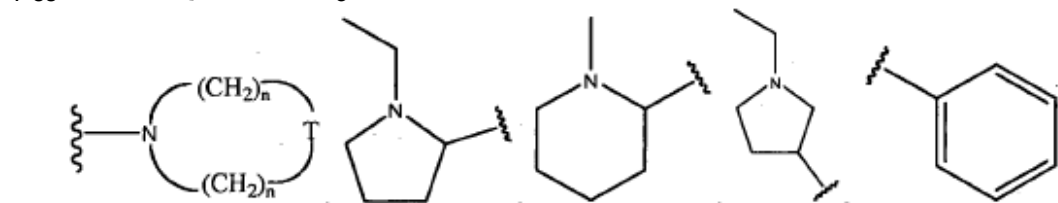
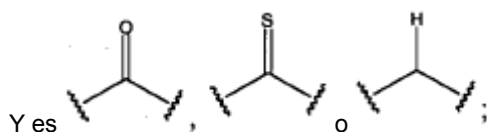
Fórmula 1

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo;

en donde R₁ es hidrógeno, alquilo, alquilo ramificado, arilo, aralalquilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo de 1 a 12 átomos de carbono, o un heterociclo, cuando R₁ no es hidrógeno se puede sustituir opcionalmente con H, OH, alquilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, -R₂, -OR₂, -SR₂, -N(R₂)₂, -CN, -NO₂, -NC(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)N(R₂)₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂NR₂, -S(O)R₂, -C(O)R₂, -C(O)OR₂, o -C(O)N(R₂)₂, en donde cada R₂ es independientemente H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo o heterociclo;



X es S, SO₂, O, o NH;



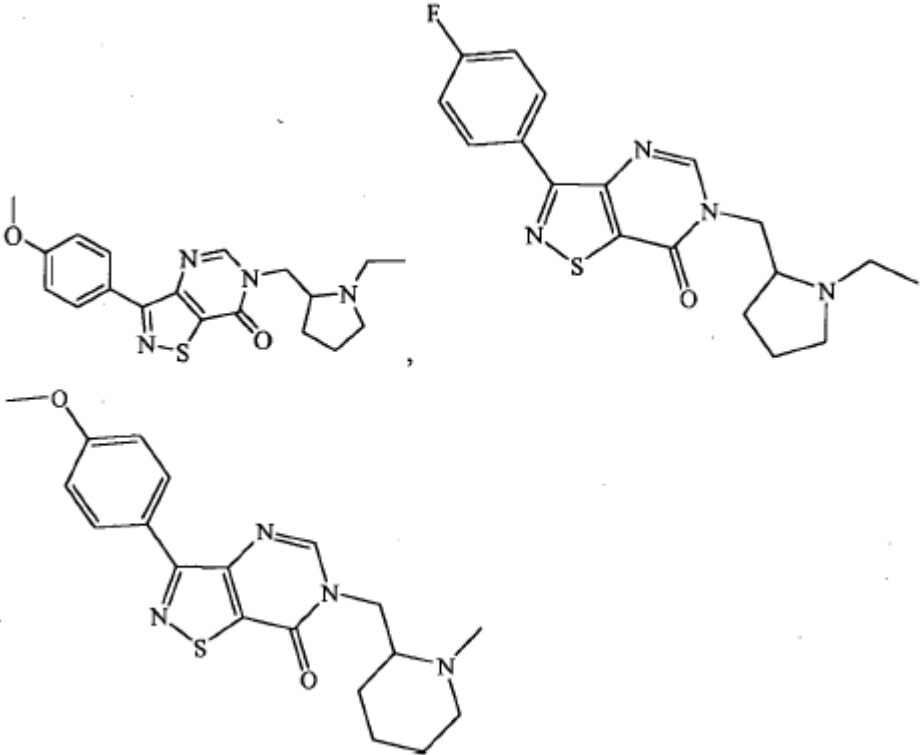
alcoxi, halógeno, o -CF₃; cada uno opcionalmente sustituido con H, OH, alquilo,

T es O, S, o NR₁;

n es 2 o 3;

en donde cada R₁ es independiente y puede ser igual que el otro o preferiblemente diferente;

5 o un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

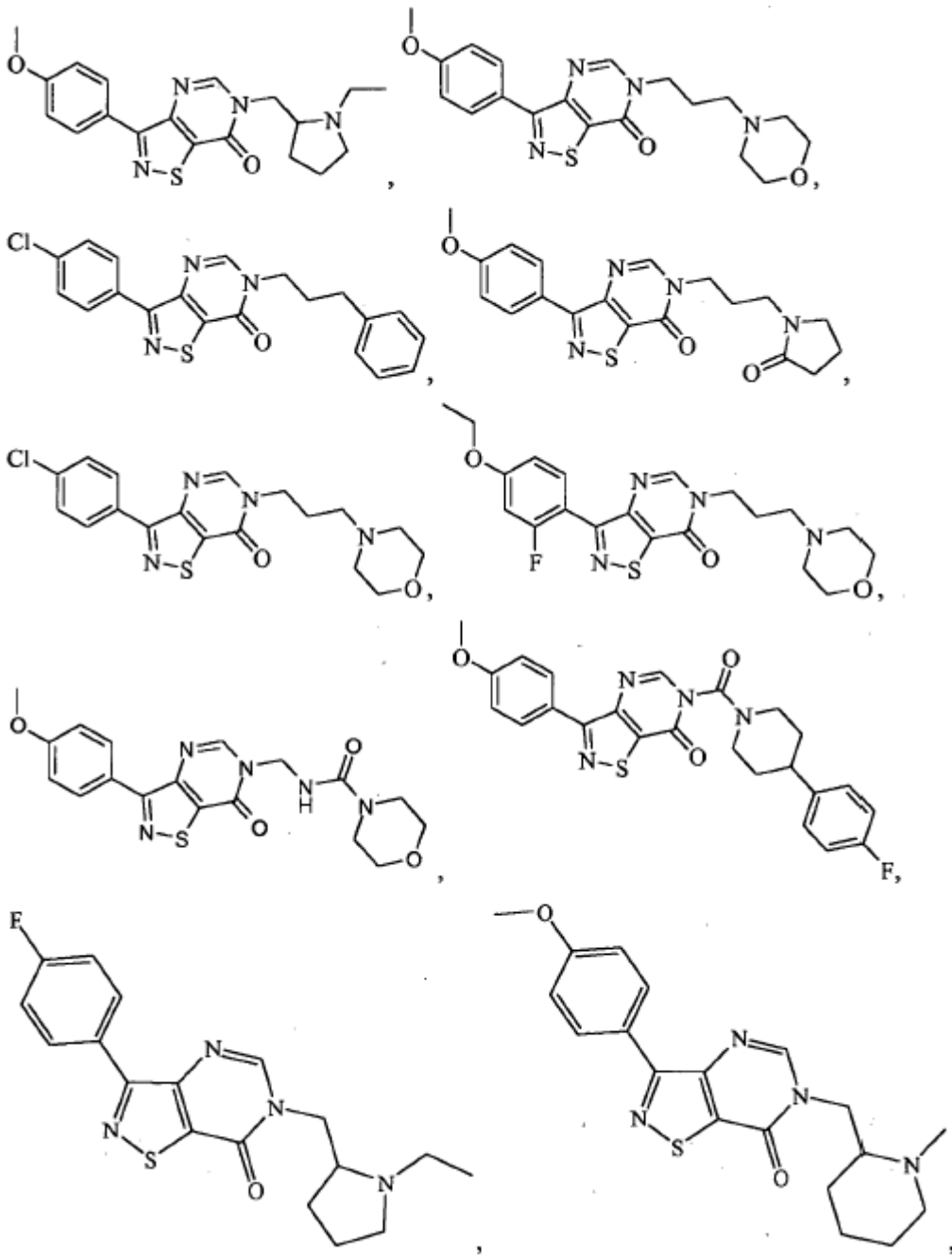


y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos;

10 8. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 7, en donde el mamífero es un humano.

9. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 8, en donde el humano es un paciente que sufre de una afección seleccionada de la enfermedad neurodegenerativa, lesión cerebral, lesión nerviosa, trastornos psiquiátricos y envejecimiento.

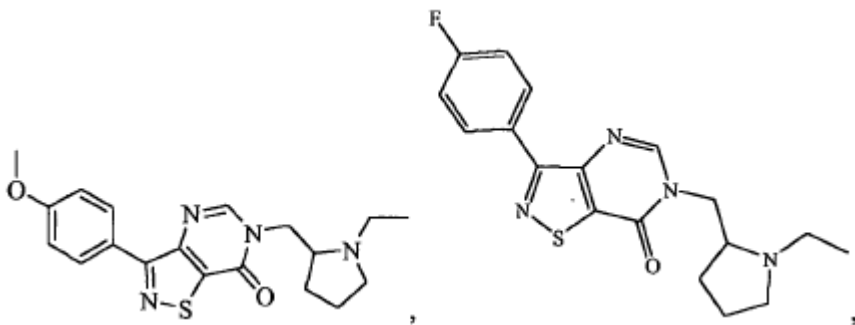
15 10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

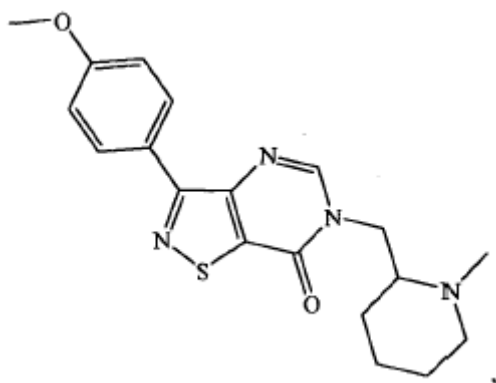


y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos.

5

11. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 10, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:





y

y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos

- 5 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, o la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende un agente terapéutico adicional.
- 10 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, o la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, para co-administración con un agente terapéutico adicional como parte de una forma de dosificación independiente.
- 15 14. Un equipo que comprende la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 12, o el compuesto, la composición farmacéutica o la composición farmacéutica para uso y el agente terapéutico adicional de la reivindicación 13.
- 20 15. El compuesto, la composición farmacéutica, o la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, o el equipo de la reivindicación 14, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de agentes antineoplásicos, analgésicos y agentes antiinflamatorios, agentes antianginosos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiartríticos, agentes antiasmáticos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, agentes antiepilépticos, antieméticos, agentes antifúngicos, agentes antigotosos, agentes antihipertensivos, agentes antimaláricos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos, agentes terapéuticos tiroideos, antitusivos, agentes ansiolíticos, agentes hipnóticos, agentes neurolépticos, bloqueadores β , agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores H de histamina, inmunosupresores, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, agentes nutricionales, citoquinas, peptidomiméticos, péptidos, proteínas, toxoides, sueros, sedantes, hormonas sexuales, antagonistas o agonistas de hormonas sexuales, estimulantes anticuerpos, vacunas, nucleósidos, análogos de nucleósidos y materiales genéticos.
- 25