

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 253**

51 Int. Cl.:

C07D 207/32 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01)
C07D 207/36 (2006.01)
C07D 207/38 (2006.01)
C07D 207/40 (2006.01)
C07D 207/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2007 E 11164583 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2348016**

54 Título: **Derivados de fenil pirrol aminoguanidina**

30 Prioridad:

09.06.2006 DK 200600780

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

24.05.2016

73 Titular/es:

SYNACT PHARMA APS (100.0%)
Brendstrupgårdsvej 102
8200 Aarhus N, DK

72 Inventor/es:

BOMAN, ARNE;
JONASSEN, THOMAS ENGELBRECHT NORKILD
y
LUNDSTEDT, TORBJÖRN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 571 253 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenil pirrol aminoguanidina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de fenil pirrol aminoguanidina. La presente invención también se refiere a tales derivados de fenil pirrol aminoguanidina para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores de melanocortina o sistemas relacionados, por ejemplo las hormonas de estimulación de melanocitos.

10

Antecedentes de la invención

En la técnica se conoce un número de péptidos lineales y cíclicos grandes que muestran unión específica elevada a receptores de melanocortina (MC). Las propiedades agonistas y/o antagonistas de estos péptidos también se conocen. Véase, por ejemplo, el documento WO 99/21571.

15

Además, se conoce un número de compuestos de bajo peso molecular, por ejemplo, isoquinolinas, espiropiridinas y benzoimidazoles, que muestran actividad en los receptores MC. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/55679, WO 99/64002 y WO 01/05401. Como bibliografía adicional que desvela otros compuestos que también actúan en los receptores MC, se hace referencia a los documentos WOO 00/74679, WO 00/58361, WO 02/18327, WO 02/12166, WO 01/55106, WO 01/55107, WO 01/55109, WO 02/11715 y WO 02/12178.

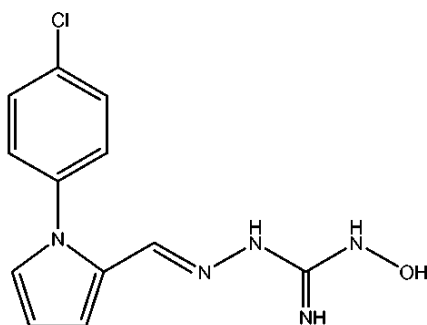
20

Sin embargo, todavía hay una gran necesidad de proporcionar compuestos de bajo peso molecular que muestren propiedades agonistas antagonistas con respecto a los receptores MC. Los compuestos de la presente invención son estructuralmente diferentes de los compuestos mencionados anteriormente y, en consecuencia, constituyen una nueva clase de compuestos que muestran actividad con respecto a los receptores MC.

25

Algunos compuestos de la técnica anterior, que tienen una cierta relación estructural con los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos que se describen en el documento WO 98/23267:

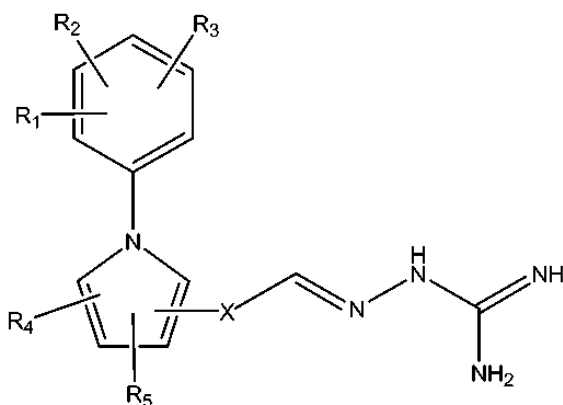
30



Este derivado de hidroxiguanidina tiene una actividad demostrada frente a las enzimas xantina oxidasa/xantina deshidrogenasa.

35

De forma análoga, los compuestos desvelados en el documento WO 03/013509 presentan propiedades antiinflamatorias y afinidad significativa con respecto a los receptores MC. La estructura general de los compuestos desvelados en el documento WO 03/013509 es la que sigue a continuación:



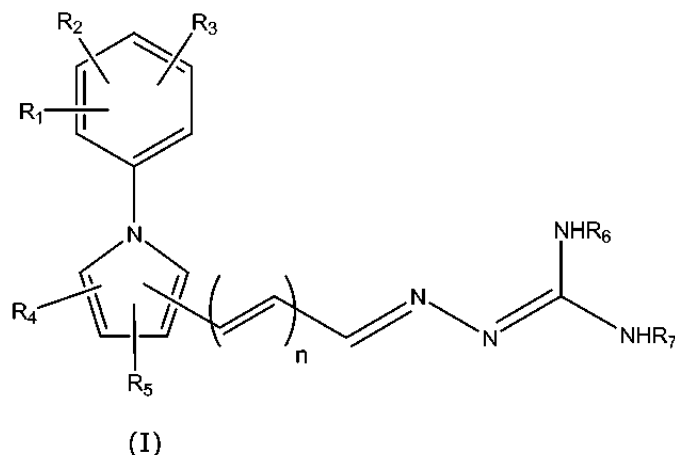
40

en la que X es $(CH_2)_n$, y n es 0, 1 o 2.

Los compuestos de la presente invención se diferencian de los compuestos desvelados en el documento WO 03/013509 en que el sustituyente de aminoguanidina del anillo de pirrol se ha modificado en una estructura más rígida que permite solamente una mínima libertad de rotación alrededor de los átomos de carbono presentes en el sustituyente de aminoguanidina.

Sumario de la invención

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I)



incluyendo formas tautoméricas del mismo,

en la que

n es 1, 2 o 3;

cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcadienilo C_{4-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, formilo, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, arilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilamino opcionalmente sustituido, arilsulfonilamino, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilamino opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclioxicarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterocicliamino opcionalmente sustituido, heterociclisulfonilamino, amino, mono- y di(alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-6} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-6} , mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, nitro, alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno, en los que cualquier alquilo C_{1-6} unido a nitrógeno está opcionalmente sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , amino, mono- y di(alquil C_{1-6})amino, carboxi, alquilcarbonilamino C_{1-6} , halógeno, alquiltio C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonil-amino o guanidino;

cada R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcadienilo C_{4-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo y mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; o R_6 y R_7 en conjunto pueden formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco o seis miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto más la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, en un aspecto adicional la presente invención se refiere a una forma de dosificación que comprende una composición farmacéutica de la invención.

En otro aspecto más la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para uso como un medicamento.

Incluso en un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en afecciones inflamatorias, por ejemplo afecciones inflamatorias agudas o crónicas, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, disfunción sexual incluyendo disfunción de la erección masculina, trastornos de alimentación incluyendo anorexia, obesidad, trastornos mentales, disfunción del sistema endocrino, trastornos de la sangre y sistema linfático inducidos por fármacos, trastornos por alergia, trastornos del sistema cardiovascular y dolor.

De forma análoga, la presente invención también se refiere a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un mamífero que tiene una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en afecciones inflamatorias, por ejemplo afecciones inflamatorias agudas o crónicas, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, disfunción sexual incluyendo disfunción de la erección masculina, trastornos de alimentación incluyendo anorexia, obesidad, trastornos mentales, disfunción del sistema endocrino, trastornos de la sangre y sistema linfático inducidos por fármacos, trastornos por alergia, trastornos del sistema cardiovascular y dolor, comprendiendo dicho método administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Otros aspectos de la presente invención serán evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas y la extinción que sigue a continuación.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra derivados específicos de fenil pirrol aminoguanidina.

La Fig. 2 muestra la ruta de síntesis para el compuesto 2 de la invención, Acetato de [1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino] guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 19).

La Fig. 3 muestra la ruta de síntesis para el compuesto 3 de la invención, Acetato de [1-(2-Bromofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino] guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 53).

La Fig. 4 muestra la curva de competición obtenida para el compuesto 3 de la invención, acetato de [1-(2-bromofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 53), en el ensayo del receptor MC1, cf. Ejemplo 3 en el presente documento. El eje X muestra log[Compuesto] y el eje Y muestra la unión específica en %.

La Fig. 5 muestra la Concentración Media del compuesto 1 de la invención acetato de [1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 1) en plasma después de una administración intravenosa a ratas macho. Nivel de dosis diana: 10 mg/kg. Los resultados se expresan como ng/ml.

La Fig. 6 muestra la Concentración Media del compuesto 3 de la invención, acetato de [1-(2-bromofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 53) en plasma después de una administración intravenosa a ratas macho. Nivel de dosis diana: 10 mg/kg. Los resultados se expresan como ng/ml.

La Fig. 7 muestra la Concentración Media del compuesto 2 de la invención, acetato de [1-(2-Nitrofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 19) en plasma después de una administración intravenosa a ratas macho. Nivel de dosis diana: 10 mg/kg. Los resultados se expresan como ng/ml.

La Fig. 8 muestra la Concentración Media del compuesto 1 de la invención, acetato de [1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 1) en plasma después de una sola administración oral a ratas macho. Nivel de dosis diana: 10 mg/kg. Los resultados se expresan como ng/ml.

La Fig. 9 muestra la Concentración Media del compuesto 3 de la invención, acetato de [1-(2-bromofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 53) en plasma después de una sola administración oral a ratas macho. Nivel de dosis diana: 10 mg/kg. Los resultados se expresan como ng/ml.

La Fig. 10 muestra la Concentración Media del compuesto 2 de la invención en plasma, acetato de [1-(2-Nitrofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 19) después de una sola administración oral a ratas macho. Nivel de dosis diana: 10 mg/kg. Los resultados se expresan como ng/ml.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

En el presente contexto, el término "alquilo C₁₋₆" pretende indicar un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-

pentilo, *iso*-pentilo, neo-pentilo y *n*-hexilo, y el término "alquilo C₁₋₄" pretende cubrir un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

- 5 Siempre que el término "alquilo C₁₋₆" se usa en el presente documento, se debería entender que una realización particularmente interesante del mismo es "alquilo C₁₋₄".

Cuando se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₆" pretende indicar un grupo hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 10 De forma análoga, los términos "alquenilo C₂₋₆" y "alcadienilo C₄₋₆", pretenden cubrir grupos hidrocarburo lineal o ramificado que tienen de 2 a 6 y de 4 a 6, átomos de carbono, respectivamente, y que comprenden uno y dos enlaces insaturados, respectivamente. Algunos ejemplos de grupos alquenilo son vinilo, alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Algunos ejemplos de grupos alcadienilo incluyen butadienilo, pentadienilo y hexadienilo. Algunos ejemplos preferentes de alquenilo son vinilo, alilo y butenilo, especialmente alilo.

- 15 En el presente contexto, el término "alquinilo C₂₋₆" pretende indicar un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene uno o más triples enlaces. Algunos ejemplos ilustrativos de grupos alquinilo C₂₋₆ incluyen acetileno, propinilo, butinilo, así como formas ramificadas de los mismos. La posición de la insaturación (el triple enlace) puede estar en cualquier posición a lo largo de la cadena de carbono. Más de un enlace puede estar insaturados de modo que el "alquinilo C₂₋₆" es un di-ino o enedi-ino como lo sabe la persona experta en la materia.

- 20 Cuando se usa en el presente documento el término "alcoxi C₁₋₆" pretende indicar alquil-oxi C₁₋₆, tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi, *iso*-pentoxi, *neo*-pentoxi y *n*-hexoxi, y el término "alcoxi C₁₋₄" pretende indicar alquil-oxi C₁₋₄, por ejemplo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

- 25 Siempre que el término "alcoxi C₁₋₆" se usa en el presente documento, se debería entender que una realización particularmente interesante del mismo es "alcoxi C₁₋₄".

De forma análoga, el término "alquenil-oxi C₂₋₆" pretende indicar alquenil-oxi C₂₋₆.

- 30 En el presente documento, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo. En particular, flúor, cloro y bromo son preferentes.

- 35 En el presente contexto, es decir, en conexión con los términos "alquilo", "alquenilo", "alcadienilo" y "alquinilo", la expresión "opcionalmente sustituido" pretende indicar que el grupo en cuestión puede estar sustituido una o varias veces, preferentemente 1-3 veces, con grupo(s) seleccionado entre hidroxilo (que cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma tautomérica ceto), alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, carboxi, oxo (que forma una funcionalidad ceto o aldehído), alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxycarbonilo, ariloxi, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, ciano, guanidino, carbamido, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroarilsulfonil-amino, alcaniloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfinilo, alquil C₁₋₆-sulfoniloxi, nitro, alquiltio C₁₋₆ y halógeno, en el que cualquier arilo y heteroarilo puede estar sustituido como se ha descrito anteriormente de forma específica para "arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos", y cualquier alquilo, alcoxi, y similares que representan sustituyentes pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino, carboxi, alquil C₁₋₆-carbonilamino, halógeno, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino o guanidino.

- 40 Preferentemente, los sustituyentes mencionados anteriormente se seleccionan entre hidroxilo (que cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma tautomérica ceto), alcoxi C₁₋₆ (es decir alquil-oxi C₁₋₆), alqueniloxi C₂₋₆, carboxi, oxo (que forma una funcionalidad ceto o aldehído), alquilcarbonilo C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxi, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino; carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, guanidino, carbamido, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆ y halógeno, en el que cualquier arilo y heteroarilo puede estar sustituido como se ha descrito anteriormente de forma específica para "arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos".

- 45 Algunos ejemplos especialmente preferentes de tales sustituyentes son hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alqueniloxi C₂₋₆, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino C₁₋₆, halógeno, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino y guanidino, en particular halógeno. Por lo tanto, algunos grupos "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" particularmente preferentes incluyen grupos alquilo sustituidos con halógeno, tales como trihalo-alquilo C₁₋₆, tal como tribromometilo, triclorometilo o trifluorometilo.

La expresión "alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" pretende indicar que los grupos alcoxi pueden estar sustituidos una o varias veces, preferentemente 1-3 veces, con grupo(s) seleccionado entre hidroxilo (que cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma tautomérica ceto), alcoxi C₁₋₆ (es decir alquil-oxi C₁₋₆), alquenoiloxi C₂₋₆, carboxi, oxo (que forma una funcionalidad ceto o aldehído), alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxycarbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, ciano, guanidino, carbamido, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alcanoiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfínilo, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆ y halógeno, en el que cualquier arilo y heteroarilo puede estar sustituido como se ha descrito anteriormente de forma específica para "arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos".

Algunos ejemplos especialmente preferentes de tales sustituyentes son los que portan uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, carboxi, halógeno o alquiltio C₁₋₆.

En el presente contexto el término "arilo" pretende indicar un anillo o sistema de anillos carbocíclico total o parcialmente aromático, tal como fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracilo, fenantracilo, pirenilo, benzopirenilo, fluorenilo y xantenilo, entre los que fenilo es un ejemplo preferente.

El término "heteroarilo" pretende indicar un anillo o sistema de anillos carbocíclico total o parcialmente aromático en el que uno o más de los átomos de carbono se han sustituido con heteroátomos, por ejemplo átomos de nitrógeno (=N- o -NH-), azufre, y/u oxígeno. Algunos ejemplos de tales grupos heteroarilo son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, cumarilo, furilo, tienilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodiazolilo, benzooxazolilo, ftalazinilo, ftalanilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, acridinilo, carbazolilo, dibenzazepinilo, indolilo, benzopirazolilo y fenoxazonilo.

Algunos grupos heteroarilo particularmente interesantes son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, quinolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo e indolilo, en particular pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo, quinolilo, tetrazolilo e isoquinolilo.

En el presente contexto, el término "heterociclilo" pretende indicar un anillo o sistema de anillo carbocíclico no aromático en el que uno o más de los átomos de carbono se han sustituido con heteroátomos, por ejemplo átomos de nitrógeno (=N- o -NH-), azufre, y/u oxígeno. Algunos ejemplos de tales grupos heterociclilo son imidazolidina, piperazina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, diazepano, diazocano, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, aziridina, azirina, azetidina, pirolina, tropano, oxazinano (morfolina), azepina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, hexahidroazepina, oxazolano, oxazepano, oxazocano, tiazolano, tiazinano, tiazepano, tiazocano, oxazetano, diazetano, tiazetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxepano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tiepano, ditiano, ditiepano, dioxano, dioxepano, oxatiano y oxatiepano.

Algunos ejemplos preferentes de grupos heterociclilo son imidazolidina, piperazina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, diazepano, diazocano, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, azetidina, tropano, oxazinano (morfolina), oxazolano, oxazepano, tiazolano, tiazinano, y tiazepano, en particular imidazolidina, piperazina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, diazepano, pirrolidina, piperidina, azepano, oxazinano (morfolina) y que tiazinano.

En el presente contexto, es decir, en conexión con los términos "arilo", "heteroarilo", y "heterociclilo", la expresión "opcionalmente sustituido" pretende indicar que el grupo en cuestión puede ser sustituido una o varias veces, preferentemente 1-5 veces, en particular 1-3 veces, con grupo(s) seleccionado entre hidroxilo (que cuando está presente en un sistema enol se puede representar en la forma tautomérica ceto), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, oxo (que puede estar representado en la forma tautomérica enol), carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxi, arilamino, ariloxycarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino; carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-carbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y di(C₁₋₆-alquil)-amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiloxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfínilo, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, nitro, sulfanilo, amino, amino-sulfonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-sulfonilo, dihalógeno-alquilo C₁₋₄, trihalógeno-alquilo C₁₋₄ y halógeno, en los que arilo y heteroarilo que representan sustituyentes pueden estar sustituidos 1-3 veces con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino o halógeno, y cualquier alquilo, alcoxi, y similares que representan sustituyentes pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino C₁₋₆, halógeno, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, o guanidino.

Preferentemente, los sustituyentes mencionados anteriormente se seleccionan entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, oxo (que puede estar representado en la forma tautomérica enol), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, formilo, amino, mono- y di(C₁₋₆-alquil)amino; carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, guanidino, carbamido, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino, aril-sulfonil-amino, heteroarilsulfonil-amino, C₁₋₆-alquil-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfínilo, alquilsulfoniloxi C₁₋₆, sulfanilo, amino, amino-sulfonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-sulfonilo o halógeno, en los que cualquier alquilo, alcoxi y similares que representan sustituyentes pueden

estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, amino, mono- y di(alquilo C₁₋₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino C₁₋₆, halógeno, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino o guanidino.

Algunos ejemplos especialmente preferentes de tales sustituyentes son alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, mono- y di(alquilo C₁₋₆)amino, sulfanilo, carboxi o halógeno, en los de cualquier alquilo, alcoxi y similares que representan sustituyentes pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, amino, mono- y di(alquilo C₁₋₆)amino, carboxi, alquil C₁₋₆-carbonilamino, halógeno, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino o guanidino.

La expresión "sal del mismo" pretende indicar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable que se pueden tener por tratamiento de la forma básica de un grupo funcional, tal como una amina, con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos hidrohálidos; por lo general ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico o yodhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, propiónico, hidroacético, ácido 2-hidroxiopropanoico, ácido 2-oxopropanoico, etandioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-butenodioico, 2-hidroxiutanodioico, 2,3-dihidroxiutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, ácido 4-metilbenzenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxiobenzoico, 4-amino-2-hidroxiobenzoico, y otros ácidos conocidos por el experto en la materia.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" cuando se usan en conexión con la expresión "sal del mismo" se refiere a que la sal no causó ningún efecto indeseado en los pacientes a los que se administra. De forma análoga, la expresión "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa en conexión con los términos "vehículo" y/o "excipiente" se refiere a que el vehículo y/o el excipiente, a las dosificaciones y con las concentraciones usadas, no causó ningún efecto indeseado en los pacientes a los que se administra.

En la presente descripción y reivindicaciones, cualquier referencia a "un" componente, por ejemplo en el contexto de un sustituyente, etc., pretende hacer referencia a uno o más de tales componentes, a menos que se indique de otro modo o al menos que sea evidente a partir del contexto en particular de que éste no es el caso. Por ejemplo, la expresión "un componente seleccionado entre el grupo que consiste en A, B y C" pretende incluir todas las combinaciones de A, B y C, es decir A; B; C; A+B; A+C; B+C o A+B+C.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una dosificación o cantidad suficiente para producir un resultado deseado. El resultado deseado puede comprender una mejora objetiva o subjetiva en el receptor de la dosificación o cantidad.

Un "tratamiento profiláctico" es un tratamiento administrado a un sujeto que no presenta signos ni síntomas de una enfermedad, patología o trastorno médico, o presenta solamente signos o síntomas iniciales de una enfermedad, patología, o trastorno, de modo que el tratamiento se administra con el fin de disminuir, prevenir, o disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad, patología o trastorno médico. Un tratamiento profiláctico funciona como un tratamiento preventivo frente a una enfermedad o trastorno. Una "actividad profiláctica" es una actividad de un agente, tal como un compuesto desvelado en el presente documento, o una composición del mismo, que, cuando se administra a un sujeto que no presenta signos ni síntomas de patología con enfermedad o trastorno, o que presenta solamente signos o síntomas iniciales de patología, enfermedad, o trastorno, disminuye, previene, o disminuye el riesgo de que el sujeto desarrolle una patología, enfermedad o trastorno.

En el presente contexto la expresión "tratamiento terapéutico", o simplemente "tratamiento", se refiere a un tratamiento administrado a un sujeto que presenta síntomas o signos de patología con enfermedad o trastorno, en el que el tratamiento se administra al sujeto con el fin de disminuir o eliminar esos signos o síntomas de patología, enfermedad o trastorno. Una "actividad terapéutica" es una actividad de un agente, tal como un compuesto desvelado en el presente documento, o composición del mismo, que elimina o disminuye los signos o síntomas de patología, enfermedad o trastorno, cuando se administra a un sujeto que padece tales signos o síntomas.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a un organismo; un mamífero, que incluye, por ejemplo, un ser humano, primate no humano (por ejemplo, babuino, orangután, mono), ratón, cerdo, vaca, cabra, gato, conejo, rata, cobaya, hámster, caballo, mono, oveja, u otro mamífero no humano; un no mamífero que incluye, por ejemplo, un vertebrado no mamífero, tal como un pájaro (por ejemplo, un pollo o pato) o un pez, y un invertebrado no mamífero. En una realización preferente de la invención el sujeto es un ser humano.

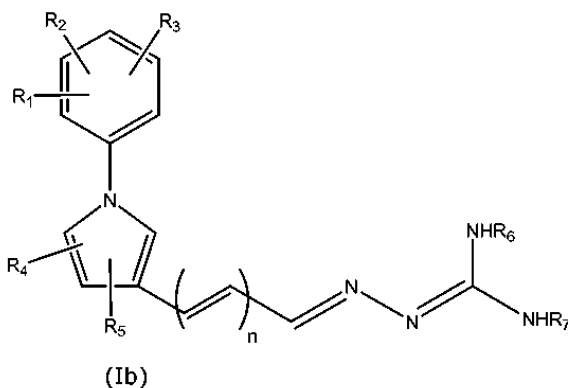
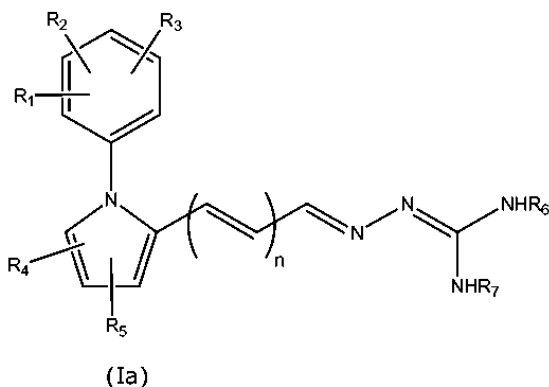
En el presente contexto la expresión "formas tautoméricas del mismo" o "tautómero" se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Las diferentes formas tautoméricas tienen la misma fórmula molecular isoformas intercambiables que implican el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, se entenderá que cuando un compuesto de la invención se ilustra mediante su estructura química, todas las formas tautoméricas posibles de la molécula representada de forma específica también están dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la invención

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) mostrará anteriormente. Como se puede observar a partir de la fórmula (I), el sustituyente de aminoguanidina puede estar unido al anillo de pirrol en su posición 2 o 3, es decir, los compuestos de fórmula general (Ia) y (Ib) simplemente pueden diferenciarse entre sí por el sitio de unión al anillo de.

5

Por consiguiente, en otro aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib)

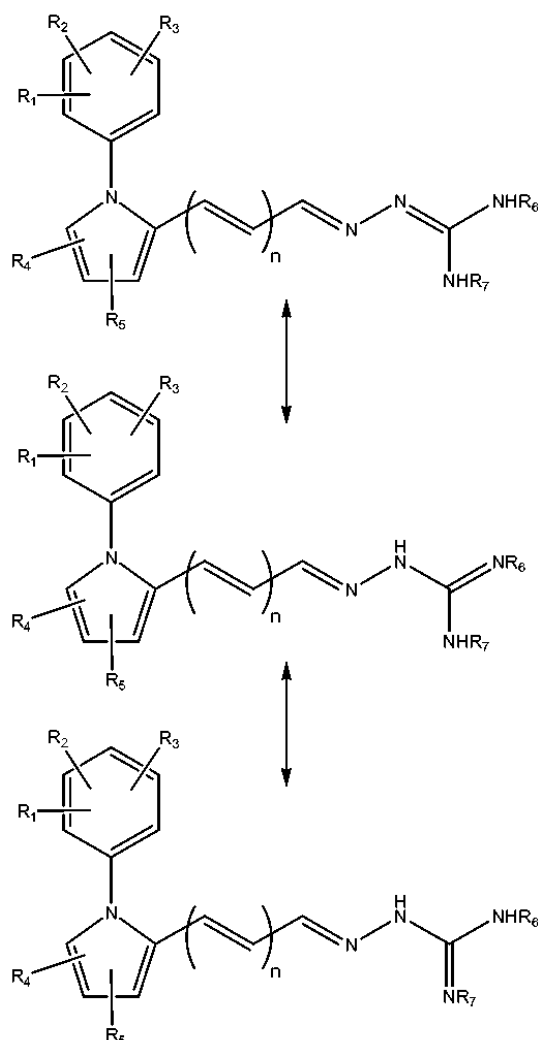


- 10 incluyendo formas tautoméricas del mismo,
 en las que
 n es 1, 2 o 3;
 cada R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆
 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido,
 15 alcadienilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente
 sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
 alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, formilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, arilo opcionalmente sustituido,
 ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido,
 20 arilamino opcionalmente sustituido, arilsulfonilamino, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido,
 heteroarilamino opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 heterocicliloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilo
 25 opcionalmente sustituido, heterociclilamino opcionalmente sustituido, heterociclilsulfonilamino, amino, mono- y
 di(alquil C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y
 di(alquil C₁₋₆)amino-C₁₋₆-alquil-aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₆, mono- y
 di(alquil C₁₋₆)amino-C₁₋₆-alquil-carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alcanoilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, nitro, alquiltio C₁₋₆
 30 opcionalmente sustituido y halógeno, en los que cualquier alquilo C₁₋₆ unido a nitrógeno está opcionalmente
 sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, amino, mono- y di(alquil C₁₋₆)amino, carboxilo, alquilcarbonilamino
 C₁₋₆, halógeno, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonil-amino o guanidino;
 cada R₆ y R₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆
 35 opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alcadienilo C₄₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo
 C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C₁₋₆ opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo
 opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, mono- y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo y
 mono- y di(alquil C₁₋₆)amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; o R₆ y R₇ pueden formar en conjunto un anillo que contiene
 nitrógeno de cinco o seis miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se ha analizado anteriormente, en los compuestos de fórmula general (Ia) el sustituyente de aminoguanidina está unido al anillo de pirrol en la posición 2, mientras que en los compuestos de fórmula general (Ib) el sustituyente de aminoguanidina está unido al anillo de pirrol en la posición 3. En la siguiente descripción, solamente se describen los compuestos en los que el sustituyente de aminoguanidina está unido al anillo de pirrol en la posición 2 con respecto a sustituyentes preferentes, método para preparación, etc. Se debería entender, sin embargo, que todas las declaraciones que se realizan a continuación con respecto a los compuestos de la invención en los que el sustituyente de aminoguanidina está unido al anillo de pirrol en la posición 2 también se aplican a los compuestos de la invención en los que el sustituyente de aminoguanidina está unido al anillo de pirrol en la posición 3. Además, todos los compuestos de fórmula general (I) en el presente documento se muestran en su forma isoméricas trans. Sin embargo, se debería entender que los compuestos de fórmula general (I) también pueden estar en su forma isomérica cis. Por lo tanto, la configuración alrededor de un doble enlace en la molécula puede ser cis o trans, aunque la configuración trans es preferente.

Como la persona experta en la materia entenderá, los compuestos de fórmula general (I) pueden existir en las diversas formas tautoméricas ilustradas a continuación (ilustradas solamente para el compuesto (Ia)). Evidentemente, todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos de la invención se contemplan y por lo tanto se incluyen en el alcance de la presente invención.

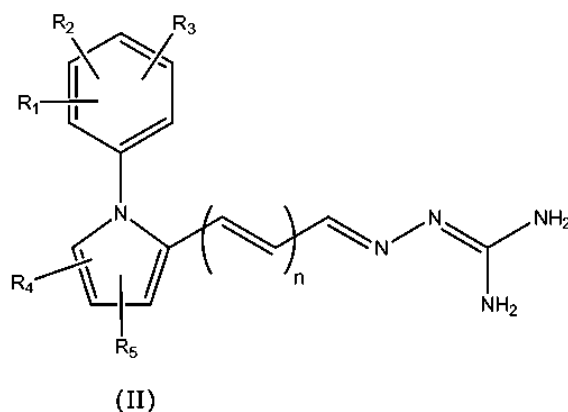


Los compuestos de la invención tienen propiedades básicas y, en consecuencia, se pueden convertir en sus sales de adición de ácido activas por tratamiento con ácidos farmacéuticamente aceptantes apropiados. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hidroacético, ácido 2-hidroxipropanoico, ácido 2-oxopropanoico, ácido etandioico, ácido propanodioico, ácido butanodioico, ácido (Z)-2-butenodioico, ácido (E)-butenodioico, ácido 2-hidroxiбутanodioico, ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico, ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, ácido metanosulfónico, ácido

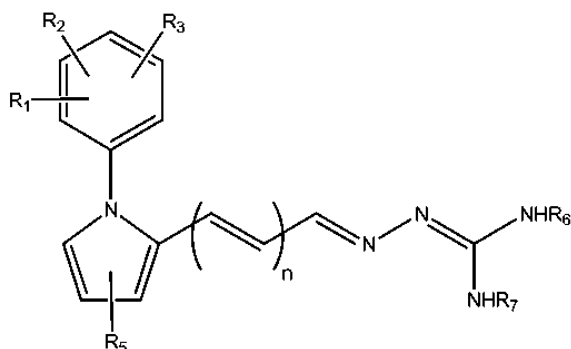
etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-metilbenzenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, y otros ácidos conocidos por la persona experta en la materia.

Los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se pueden seleccionar individualmente entre el grupo de sustituyentes indicados anteriormente. Sin embargo, en una realización preferente de la invención cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenoilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, formilo, amino, mono- y di(alquilo C_{1-6})amino, carbamoilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquilo C_{1-6} -aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6} -aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-6} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-6} , mono- y di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} -carbonilamino, ciano, carbamido, alcanilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -sulfonilo, aminosulfonilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilo, nitro, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno.

En una realización más preferente de la invención, cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, amino, ciano, nitro y halógeno, tal como bromo, cloro y flúor. Algunos ejemplos específicos de grupos alquilo C_{1-6} (no sustituido) altamente preferentes incluyen alquilo C_{1-4} , tal como metilo o etilo, en particular metilo. Algunos ejemplos específicos de grupos alquilo C_{1-6} sustituido altamente preferentes incluyen alquilo C_{1-4} sustituido, tal como alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, por ejemplo trihalo-alquilo C_{1-4} , en particular tribromometilo, triclorometilo y trifluorometilo entre los que triclorometilo y trifluorometilo son particularmente preferentes. Algunos ejemplos específicos de grupos alqueno C_{2-6} (no sustituido) altamente preferentes incluyen alqueno C_{2-4} , tal como vinilo, alilo y butenilo, en particular alilo. Algunos ejemplos específicos de grupos alcoxi C_{1-6} (no sustituido) altamente preferentes incluyen alcoxi C_{1-4} , tal como metoxi o etoxi, en particular metoxi. Con respecto a los sustituyentes R_6 y R_7 , cada uno de estos sustituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcadienilo C_{4-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, mono- y di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquilo C_{1-6} -aminocarbonilo y mono- y di(alquilo C_{1-6})amino-alquilo C_{1-6} -aminocarbonilo; o R_6 y R_7 en conjunto pueden formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco o seis miembros. En una realización preferente de la invención, al menos uno de R_6 y R_7 es hidrógeno. En una realización preferente en particular de la invención, tanto R_6 como R_7 son hidrógeno, es decir, el compuesto de la invención tiene la estructura mostrada en la fórmula general (II):



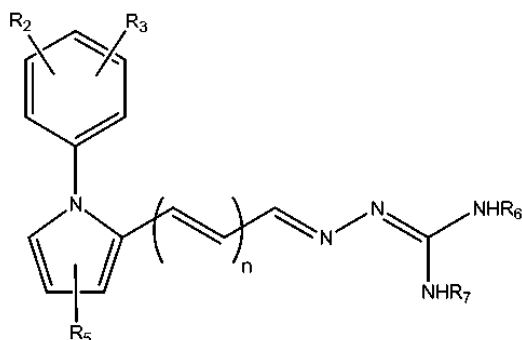
En una realización interesante de la invención, R_4 es hidrógeno y R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se han definido anteriormente. Por lo tanto, de acuerdo con esta realización de la invención, el compuesto de la invención tiene la estructura mostrada en la fórmula general (III):



(III)

en la que cada uno de los sustituyentes son como se han definido anteriormente. En particular, es preferente que tanto R_6 como R_7 sean hidrógeno.

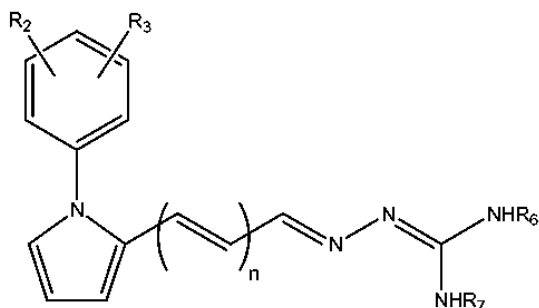
5 En una realización interesante adicional de la invención, R_1 y R_4 son hidrógeno y R_2 , R_3 y R_5 son como se han definido anteriormente. Por lo tanto, de acuerdo con esta realización de la invención, el compuesto de la invención tiene la estructura mostrada en la fórmula general (IV):



(IV)

10 en la que cada uno de los sustituyentes son como se han definido anteriormente. En particular, es preferente que tanto R_6 como R_7 sean hidrógeno.

15 En una realización preferente de la invención, R_1 , R_4 y R_5 son hidrógeno y R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente. Por lo tanto, de acuerdo con esta realización de la invención, el compuesto de la invención tiene la estructura mostrada en la fórmula general (V):



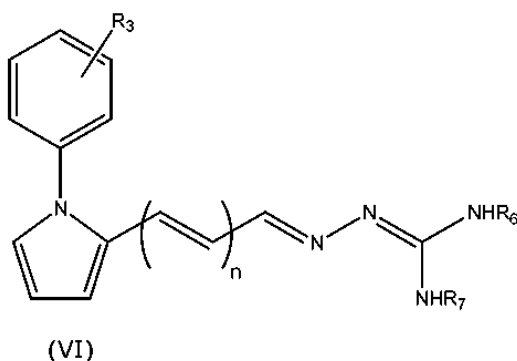
(V)

20 en la que cada uno de los sustituyentes son como se han definido anteriormente. En particular, es preferente que tanto R_6 como R_7 sean hidrógeno.

25 Con respecto a los compuestos descritos anteriormente en conexión con las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV) y (IV) se entenderá que los sustituyentes individuales pueden estar unidos a los sistemas de anillos en diferentes

posiciones. Más particularmente, y con referencia a la fórmula general (V) mencionada anteriormente, la unión de los sustituyentes R_2 y R_3 puede ser como sigue a continuación: En una realización de la invención R_2 está situado en la posición 2 y R_3 está situado en la posición 3. En otra realización de la invención R_2 está situado en la posición 2 y R_3 está situado en la posición 4. Además como en otra realización de la invención R_2 está situado en la posición 2 y R_3 está situado en la posición 5. En una realización más de la invención R_2 está situado en la posición 2 y R_3 está situado en la posición 6. Además, en otra realización más de la invención R_2 está situado en la posición 3 y R_3 está situado en la posición 4. Incluso en otra realización de la invención R_2 está situado en la posición 3 y R_3 está situado en la posición 5. En otra realización de la invención R_2 está situado en la posición 3 y R_3 está situado en la posición 6.

En otra realización preferente de la invención, R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno y R_3 es como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, de acuerdo con esta realización de la invención, el compuesto de la invención tiene la estructura mostrada en la fórmula general (VI):



en la que cada uno de los sustituyentes son como se han definido anteriormente. En particular, es preferente que tanto R_6 como R_7 sean hidrógeno.

En una realización de la invención R_3 está situado en la posición 2. En otra realización de la invención R_3 está situado en la posición 3. En otra realización de la invención R_3 está situado en la posición 4.

Además, en una realización interesante adicional de la invención R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son todos hidrógeno.

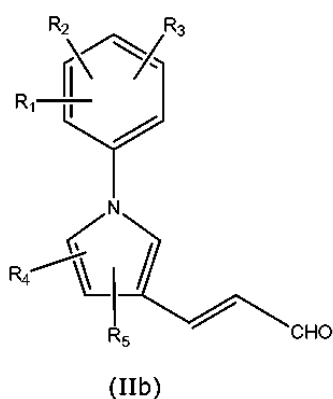
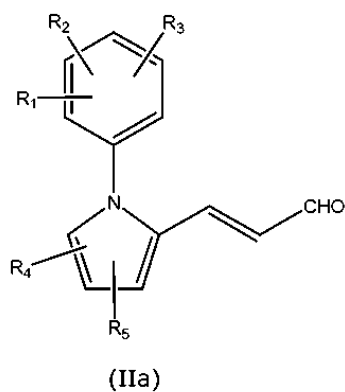
Se debería entender que todas las declaraciones anteriores realizadas en conexión con los compuestos de la invención se aplicaran igualmente bien a compuestos de la invención en los que sustituyente de aminoguanidina está unido al anillo de pirrol en la posición 2 o 3 (aunque normalmente solamente se ilustra y analiza para compuestos de la invención en los que el sustituyente de aminoguanidina está unido al anillo de pirrol en la posición 2). Sin embargo, en una realización preferente de la invención, es preferente que el sustituyente de aminoguanidina esté unido al anillo de pirrol en la posición 2, es decir, en una realización preferente, los compuestos de la invención tienen la estereoquímica indicada en la fórmula general (Ia) y en las fórmulas (II)-(VI) mencionadas anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, n es un número entero de 1, 2 o 3. En una realización preferente de la invención n es 1 o 2. En la realización más preferente de la invención n es 1.

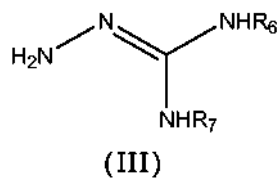
Los compuestos de acuerdo con la invención que en la actualidad se cree que son de interés en particular se muestran en la Fig. 1.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden preparar con métodos convencionales conocidos por la persona experta. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula general (Ia) o (Ib) mencionadas anteriormente se puede preparar esencialmente como se describe en el documento WO 03/013509, es decir, un compuesto de fórmula general (IIa) o (IIb)

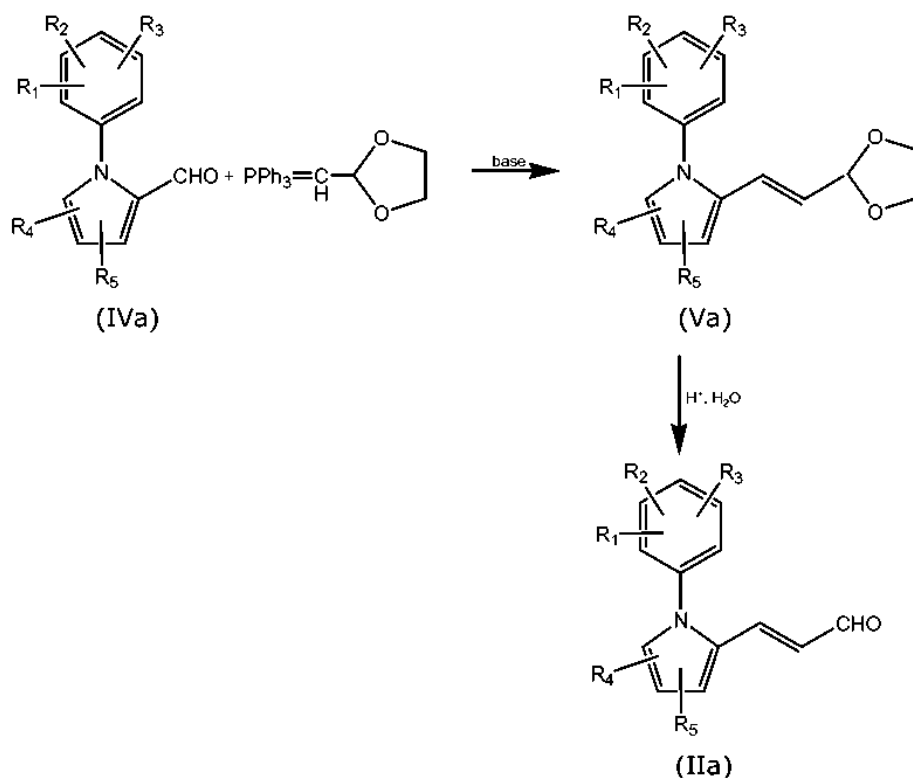


5 se hace reaccionar con un derivado de aminoguanidina de fórmula general (III) en un disolvente orgánico adecuado:

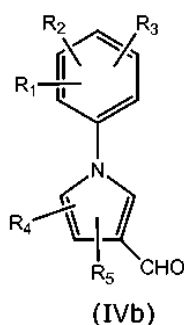


10 en las que los sustituyentes individuales tienen el mismo significado como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, un compuesto de la fórmula general (IIa) o (IIb) se hace reaccionar con un derivado de aminoguanidina de fórmula general (III) en la que el derivado de aminoguanidina está en forma de una sal de adición de ácido, tal como la sal de bicarbonato.

15 El compuesto (IIa) se puede preparar fácilmente a partir del compuesto de partida (IVa) con la reacción de Wittig bien conocida:



La formación del compuesto intermedio (Va) se realiza en un disolvente orgánico adecuado, por lo general un disolvente prótico, tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosfortriamida, en presencia de una base fuerte, tal como un alcóxido, por ejemplo terc-butóxido sódico potásico. El compuesto intermedio (Va) se convierte posteriormente en el compuesto (IIa) deseado mediante hidrólisis ácida usando métodos convencionales. Como se entenderá, el compuesto (IIb) se puede conseguir una manera análoga usando el compuesto de partida (IVb) en lugar del compuesto de partida (IVa):



Composiciones farmacéuticas

El compuesto de la invención se administra preferentemente en una composición que incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo excipiente que no causa ningún efecto indeseado en pacientes a los que se administra. Tales vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins, S. Frokjaer y L. Hovgaard, Eds., Taylor & Francis [2000]; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press [2000]).

La dosis exacta a administrar depende de las circunstancias. Normalmente, la dosis debería ser capaz de prevenir o disminuir la gravedad o extensión de la afección o indicación que se está tratando. Para los expertos en la materia será evidente que una cantidad eficaz del compuesto de la invención depende, entre otros, de la enfermedad, la dosis, el programa de administración, si el compuesto de la invención se administra solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, la salud general del paciente, y similares. Por lo general, y en particular si se administra a

través de la vía oral, el compuesto de la invención se debería administrar en una dosis de 0,1 a 100 mg por kilo de peso corporal durante todo el periodo de tratamiento.

5 La composición farmacéutica se puede formular en una diversidad de formas, incluyendo forma líquida, gel, liofilizada, polvo, sólido comprimido, o cualquier otra forma adecuada. La forma preferente dependerá de la indicación en particular que se está tratando y será evidente para un experto en la materia.

10 La composición farmacéutica se puede administrar por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intracerebral, por vía intranasal, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intrapulmonar, por vía vaginal, por vía rectal, por vía intraocular, o de cualquier otra manera aceptable, por ejemplo usando tecnología PowderJect o ProLease. La composición se puede administrar de forma continua mediante infusión, aunque la inyección de bolo es aceptable, usando técnicas bien conocidas en la técnica tales como bombas o implante. En algunos casos, la composición se puede aplicar directamente como una solución o pulverización. El modo de administración preferente dependerá de la indicación en particular que se está tratando y será evidente para un experto en la materia. Sin embargo, el modo de administración actualmente preferente es mediante la vía oral.

20 La composición farmacéutica de la invención se puede administrar en conjunto con otros agentes terapéuticos. Estos agentes se pueden incorporar como parte de la misma composición farmacéutica o se pueden administrar por separado a partir de la composición de la invención, ya sea de forma simultánea o de acuerdo con cualquier otra programación de tratamiento aceptable.

Administración oral

25 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma sólida o líquida, por ejemplo en forma de una cápsula, comprimido, suspensión, emulsión o solución. La composición farmacéutica se prepara preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y otros factores, pero la pueden determinar los expertos en la materia usando métodos de rutina.

30 Las formas de dosificación sólida para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, supositorios, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, dado que es una práctica normal, sustancias adicionales, por ejemplo agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de taponamiento. Además se pueden preparar comprimidos y píldoras con revestimientos entéricos.

40 El compuesto de la invención se puede mezclar con adyuvantes tales como lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcicas de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábiga, gelatina, alginato sódico, polivinil-pirrolidina, y/o alcohol polivinílico, y se pueden presentar en forma de comprimido o encapsulado para administración convencional. Como alternativa, el compuesto de la invención se puede disolver en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceites (tal como aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón o aceite de sésamo), goma de tragacanto, y/o diversos tampones. En la técnica farmacéutica se conocen bien otros adyuvantes y modos de administración. El vehículo o diluyente puede incluir material para retardo de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

50 Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener ayudantes convencionales tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, tampones, cargas, etc.

55 Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados normalmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes saborizantes y agentes perfumantes.

60 La invención también se refiere a procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas y preparaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención, as así, sus usos para diversas prácticas médicas y veterinarias relacionadas con receptores de hormonas estimulantes de melanocitos.

Uso terapéutico

65 Los compuestos de la presente invención se han sometido a ensayo en el sistema de melanocortina y de forma sorprendente han mostrado que son capaces de unirse a receptores MC así como que son capaces de mostrar

actividad en ensayos funcionales. Los compuestos de la presente invención son ya sea agonistas o antagonistas de un receptor MC específico o de un número de receptores MC, por ejemplo receptores MC1, MC3, MC4 y/o MC5.

Los receptores MC pertenecen a la clase de receptores acoplados a la proteína G todos los cuales se preparan a partir de un solo polipéptido que forma 7 dominios transmembrana. Se han descrito cinco de tales tipos de receptores, denominados MC1, MC2, MC3, MC4 y MC5. La señalización del receptor MC está mediada principalmente a través de cAMP, pero también se conocen otras rutas de transducción de señales. Se distribuyen de forma distinta en el organismo.

Los receptores MC están unidos a una diversidad de acciones fisiológicas que se cree que están mediadas por distintos subtipos de los receptores MC. En muchos casos, sin embargo, no queda totalmente claro cuál de los subtipos es responsable del efecto como se hace a modo de ejemplo mediante el hallazgo de que los agonistas selectivos del receptor MC1 tienen una acción anti inflamatoria notable, pero parece que carecen del efecto protector de órganos descrito para agonistas inespecíficos del receptor MC tales como α -MSH, en el que se ha sugerido que la estimulación adicional del receptor MC3 y/o MC5 se necesita para que se consigue el efecto protector de órganos. Otro ejemplo son los efectos centrales de la estimulación del receptor de melanocortina en el que no queda claro si se necesita la estimulación del receptor tanto MC3 como MC4 o solamente la estimulación de uno de los receptores.

Desde hace tiempo se sabe que los péptidos MSH pueden influir en muchos procesos diferentes tales como motivación, aprendizaje, memoria, comportamiento (incluyendo de alimentación y sexual), inflamación (incluyendo inmunoestimuladora e inmunosupresora), temperatura corporal, percepción del dolor, presión sanguínea, ritmo cardíaco, tono vascular, flujo sanguíneo cerebral, efectos tróficos en diferentes órganos, crecimiento nervioso, desarrollo placentario, funciones endocrinas y exocrinas, síntesis y liberación de aldosterona, liberación de tiroxina, espermatogénesis, peso del ovario, secreción de prolactina y FSH, efectos u otras hormonas, sangrado uterino en mujeres, secreción de sebo y feromonas, niveles de glucosa en sangre, natriuresis, crecimiento fetal intrauterino, así como otros sucesos que rodean al parto, (véase, por ejemplo, Eberle: *The melanotropins: Chemistry, physiology and mechanisms of action*. Basel: Karger, Suiza. 1988, ISBN 3-8055-4678-5; Gruber *et al.*, *Am. J. Physiol.* 1989, 257, R681-R694; De Wildt *et al.*, *J. Cardiovascular Pharmacology*. 1995, 25, 898-905) así como inducción de la natriuresis (Tin *et al.*, *Hypertension*. 1987, 10, 619-627).

Además, también se sabe bien que la acción de inmunomodulación de α -MSH incluye efectos tanto inmunoestimuladores como inmunosupresores. Varios estudios han mostrado que α -MSH antagonizar los efectos de las citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF α , e induce la producción de la citoquina anti inflamatoria, IL-10 (para revisión, véase Catania y Lipton, *Endocr Rev.* 1993 Oct; 14 (5): 564-76).

El comportamiento de la alimentación está regulado por una red compleja de rutas reguladoras fisiológicas que implican tanto al sistema nervioso central como a sitios periféricos. Se sabe que algunos factores tales como leptina, insulina, NPY (neuro péptido Y), orexinas, CRF (Factor de Liberación de Corticotropina, hormona de liberación) y péptidos melanocórticos (Schwartz, *Nature Medicine* 1998, 4, 385-386) controlan la cantidad ingesta de alimentos, que pueden influir en el peso corporal, masa de grasa corporal y tasa de crecimiento. Algunos estudios recientes han mostrado un papel de los receptores MC, especialmente del receptor MC4, para controlar la ingesta de alimentos, y existen evidencias que indican que las melanocortinas y el receptor MC4 son factores importantes corriente abajo de la leptina. Se ha mostrado que las inyecciones intracerebroventriculares de los péptidos melanocórticos α -MSH y ACTH(1-24) inhiben de forma notable la alimentación (Poggioli *et al.*, *Peptides*, 1986, 7, 843-848; Vergoni *et al.*, *Neuropeptides*, 1986, 7, 153-158).

Recientemente al receptor MC5 se le ha atribuido un papel en el control de la función 5 de la glándula exocrina (van der Kraan, *et al.*, *Endocrinol.* 1998, 139, 2348-2355; Chen *et al.*, *Cell*. 1997, 91, 789-798).

Además, los péptidos melanocórticos tienen distintos efectos en las funciones sexuales porque causan erección en machos (Donovan, *Psychol. Med.*, 1978, 8, 305-316), supuestamente mediada por un efecto agonista central del péptido en los receptores MC. También se ha mostrado que un bloqueador del receptor MC podría inhibir el efecto erectogénico de péptidos melanocórticos (Vergoni *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 362; 95-101).

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades terapéuticas valiosas, que los hacen útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo afecciones inflamatorias agudas o crónicas, tales como artritis, incluyendo enfermedades asociadas con artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías (por ejemplo, espondilitis anquilosante), artritis reactiva (incluyendo artritis después de fiebre reumática), púrpura de Henoch-Schonlein, y enfermedad de Reiter, trastornos del tejido conectivo tales como lupus sistémico eritematoso, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, sarcoidosis y síndrome de Sjogren primario incluyendo queratoconjuntivitis sicca, polimialgia reumática, y otros tipos de vasculitis, enfermedades de deposición de cristales (incluyendo gota), artropatía por pirofosfato, periartritis calcificada aguda; enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad diverticular del colon, y síndrome del colon irritable, pancreatitis, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores inferior tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma alérgica y no alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y no alérgica, dermatitis alérgica y no alérgica, traumatismo y síndromes de estrés post

operatorio, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, disfunción sexual incluyendo disfunción de la erección masculina, trastornos de alimentación incluyendo anorexia, obesidad, trastornos mentales, disfunción del sistema endocrino, trastornos de la sangre y sistema linfático inducidos por fármacos, trastornos por alergia, trastornos del sistema cardiovascular y dolor.

En lo sucesivo se describen con detalle las afecciones y enfermedades para las que son útiles los compuestos de la presente invención como tratamiento.

Alteraciones inflamatorias

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen útiles para el tratamiento de inflamación, una afección inflamatoria o una enfermedad inflamatoria tal como inflamación relacionada con la producción de óxido nítrico, inflamación relacionada con aumento de las cantidades (cantidades reguladas de forma positiva) de la óxido nítrico sintasa inducible, inflamación relacionada con la activación de activadores transcripcionales, inflamación relacionada con el factor nuclear kappa beta, inflamación relacionada con macrófagos, neutrófilos, monocitos, queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, células pigmentarias y células endoteliales, inflamación relacionada con aumento de producción y/o liberación de citoquinas inflamatorias, tales como por ejemplo, interleuquinas, en particular la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y factor α de necrosis tumoral (TNF- α).

En la presente memoria descriptiva, "aumento de la producción" se refiere a un aumento de la formación, aumento de la liberación, o aumento de la cantidad de un compuesto endógeno por vía local, por vía regional o por vía sistémica en un paciente en comparación con la cantidad de dicho compuesto endógeno en un individuo sano. En la presente memoria descriptiva, "regulada de forma positiva" se refiere a un aumento de la actividad o cantidad del compuesto en comparación con la de un individuo sano.

En la presente memoria descriptiva "disminución de la producción" se refiere a una disminución de la formación, disminución de la liberación, o disminución de la cantidad de un compuesto endógeno en un paciente en comparación con la cantidad de dicho compuesto endógeno en un individuo sano. En la presente memoria descriptiva "regulada de forma negativa" se refiere a una disminución de la actividad o cantidad del compuesto en comparación con la de un individuo sano.

En particular, algunos efectos del tratamiento o efectos preventivos positivos se pueden observar en afecciones en las que una inflamación o una afección de tipo inflamatorio está causada o está asociada con uno o más de los siguientes: alergia, hipersensibilidad, infección bacteriana, infección vírica, inflamación causada por agente tóxico, fiebre, enfermedad autoinmune, daño por radiación mediante cualquier fuente incluyendo radiación UV, radiación por rayos X, radiación con partículas γ , α o β , quemaduras solares, lesión por temperatura elevada o lesión mecánica. Además, la inflamación debido a hipoxia, que opcionalmente va seguida por reoxigenación del área hipóxica, por lo general va seguida de inflamación grave, afección que se puede ver influido de forma positiva por el tratamiento con un compuesto de la invención.

En realizaciones de la invención muy específicas, un compuesto de la invención se puede administrar para la prevención o tratamiento terapéutico de enfermedades inflamatorias de la piel (incluyendo la dermis y epidermis) de cualquier origen, incluyendo enfermedades cutáneas que tienen un componente inflamatorio. Algunos ejemplos específicos de esta realización de la invención incluyen tratamiento de dermatitis por contacto de la piel, quemaduras solares de la piel, quemaduras por cualquier causa, e inflamación de la piel causada por agentes químicos, psoriasis, vasculitis, pioderma gangrenoso, lupus eritematoso discoide, eccema, pustulosis palmo-plantar, y pénfigo vulgar.

Además, las enfermedades inflamatorias incluyen todos los tipos de reumatismo de tejido blando incluyendo artritis reumatoide, bursitis, tenosinovitis o peritendinitis, entesitis, compresión nerviosa, periartrosis o capsulitis, tensión muscular y disfunción muscular. Además, las enfermedades inflamatorias incluyen todos los tipos de artritis en niños tales como artritis crónica juvenil incluyendo enfermedad de Still, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante juvenil.

En la invención también está comprendido un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en el abdomen, incluyendo una enfermedad abdominal que tiene un componente inflamatorio. Algunos ejemplos específicos del tratamiento de una enfermedad de este tipo con un compuesto de la invención son gastritis, incluyendo una de origen desconocido, gastritis perniciosa (gastritis atrófica), colitis ulcerosa (colitis ulcerosa), Crohn morbus (enfermedad de Crohn), esclerosis sistémica, úlcera duodenal, enfermedad celíaca, esofagitis, úlcera ventricular, gastritis aguda y crónica, infección por *Helicobacter pylori*, enfermedad celíaca, enteropatía sensible al gluten, dermatitis herpetiforme, esprúe tropical, enfermedad de Whipple, enteritis por radiación, amiloidosis sistémica, gastroenteritis eosinofílica, linfangiectasia intestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad diverticular del colon, y síndrome del colon irritable.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades inmunológicas sistémicas o generales y/o locales, incluyendo

aquellas de naturaleza autoinmune, y otras enfermedades inflamatorias de una naturaleza general. Algunos ejemplos específicos incluyen tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis sistémica, polimialgia reumática, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, fascitis eosinofílica, artritis reactiva, enfermedad de Bechterew, lupus sistémico eritematoso, arteritis temporal, enfermedad de Behcet, enfermedad de Burger, síndrome de Good Pasture, granuloma eosinofílico, fibromialgia, miositis, y enfermedad mixta del tejido conectivo. En la misma también se incluye artritis, incluyendo artritis de origen desconocido.

En la invención está incluido adicionalmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso periférico y/o central relacionada con inflamación. En este aspecto de la invención está incluido el tratamiento de vasculitis cerebral, esclerosis múltiple, oftalmitis autoinmune y polineuropatía. La invención también comprende un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una inflamación del sistema nervioso central para prevenir la muerte de células apoptóticas. Además, como algunos de los compuestos de la invención muestran una capacidad distinta para inducir regeneración nerviosa, a menudo se observan efectos positivos del tratamiento en enfermedades del sistema nervioso central que implican daño de células en esta región. Este aspecto de la invención también incluye supuso en el tratamiento de lesiones traumáticas al sistema nervioso central, edema cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, infecciones bacterianas y víricas en el sistema nervioso central, apoplejía, y hemorragia en el sistema nervioso central.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades del ojo y glándulas lacrimales relacionadas con inflamación. Algunos ejemplos específicos de tales enfermedades comprenden uveítis anterior y posterior, vasculitis retiniana, neuritis óptica, neuromielitis óptica, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, episcleritis, escleritis, sarcoidosis que afecta al ojo y policondritis que afecta al ojo.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para supuso en el tratamiento de enfermedades del oído relacionadas con inflamación, algunos ejemplos específicos de las cuales incluyen policondritis que afecta al oído y otitis externa.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades de la nariz relacionadas con inflamación, algunos ejemplos específicos de las cuales son sarcoidosis, policondritis y de granuloma la línea media de la nariz.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades latinas con inflamación de la boca, faringe y glándulas salivales. Algunos ejemplos específicos incluyen granulomatosis de Wegener, granuloma de la línea media, síndrome de Sjögren y policondritis en estas áreas.

En la invención también está incluido un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación en el pulmón y/o vías respiratorias, tales como por ejemplo inflamación aguda o crónica o subcrónica del pulmón y/o vías respiratorias. Algunos ejemplos específicos incluyen uso en el tratamiento de alveolitis idiopática, hipertensión pulmonar primaria, bronquitis crónica, sarcoidosis, alveolitis en enfermedad sistémica inflamatoria, hipertensión pulmonar en enfermedad sistémica inflamatoria, granulomatosis de Wegener, síndrome de Good Pasture, enfermedades de las vías respiratorias superior e inferior tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exacerbaciones en EPOC, asma alérgica y no alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y no alérgica, enfermedades respiratorias agudas y/o crónicas y/o subcrónicas de las vías respiratorias y enfermedades pulmonares.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del corazón. Algunos ejemplos específicos incluyen su uso en el tratamiento de pericarditis, pericarditis idiopática, miocarditis, arteritis de Takayasu, enfermedad de Kawasaki, vasculitis de arteria coronaria, pericarditis en enfermedad sistémica inflamatoria, miocarditis en enfermedad sistémica inflamatoria, endocarditis y endocarditis en enfermedad sistémica inflamatoria.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del hígado. Algunos ejemplos específicos incluyen su uso en el tratamiento de hepatitis, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar, daño hepático por agentes tóxicos, hepatitis inducida por interferón, hepatitis inducida por infección vírica, daño hepático inducido por anoxia y daño hepático causado por traumatismo mecánico.

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del páncreas. Algunos ejemplos específicos incluyen su uso en el tratamiento (y prevención) de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica.

Además, en la invención también está comprendido un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con afecciones con aumento de los

niveles del colesterol LDL en ayunas, afecciones con aumento combinado de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos en ayunas, afecciones de aumento de los niveles de triglicéridos en ayunas y afecciones con aumento de los niveles de colesterol HDL en ayunas.

5 La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del tiroides. Algunos ejemplos específicos de estas realizaciones de la invención incluyen su uso en el tratamiento de tiroiditis, tiroiditis autoinmune y tiroiditis de Hashimoto.

10 La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación del riñón. Algunos ejemplos específicos incluyen su uso en el tratamiento de glomerulonefritis, glomerulonefritis en lupus sistémico eritematoso, periarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Good-Pasture, enfermedades asociadas con HLAB27, nefritis por IgA (IgA = Inmunoglobulina A), pielonefritis, pielonefritis crónica y nefritis intersticial.

15 La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación de las articulaciones. Algunos ejemplos específicos incluyen el uso en el tratamiento de la enfermedad de Bechterew, artritis psoriática, artritis reumatoide, artritis en colitis ulcerosa, artritis en enfermedad de Crohn, afección de las articulaciones en lupus sistémico eritematoso, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reactiva, síndrome de Reiter. Además, en esta realización de la invención se incluye su uso en el tratamiento de la artrosis de cualquier articulación, en particular artrosis de las articulaciones de los dedos, la rodilla y la cadera.

25 La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación de los vasos sanguíneos. Algunos ejemplos específicos incluyen el uso en el tratamiento de arteritis temporal, periarteritis nodosa, arteriosclerosis, arteritis de Takayasu y enfermedad de Kawasaki. La capacidad de algunos compuestos de la invención para proporcionar protección y prevención de la arteriosclerosis es particularmente ventajosa. Esto se debe en parte a la capacidad de algunos compuestos de fórmula (I) o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos para
30 prevenir la inducción de la síntesis de la óxido nítrico inducible (iNOS) causada por la acción de la lipoproteína de baja densidad oxidada en células endoteliales y paredes de los vasos sanguíneos.

Algunas enfermedades inflamatorias también incluyen todo tipo de afecciones inflamatorias que causan dolor de espalda que incluyen infecciones, discitis séptica, tuberculosis, neoplasias (tales como metástasis, mieloma y otros),
35 tumores espinales, espondilitis anquilosante, prolapso discal agudo, enfermedad crónica de los discos/osteoartritis, osteoporosis y osteomalacia. También incluye enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, espondilolistesis, estenosis espinal, anomalías congénitas y fibromialgia.

40 La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de inflamación relacionada con infecciones de cualquier origen. Algunos ejemplos específicos incluyen uso en el tratamiento de inflamación secundaria con respecto infección causada por virus, bacterias, helmintos, protozoos y hongos e incluyen afecciones tales como SIDA, septicemia bacteriana, infecciones fúngicas sistémicas, enfermedades por Rickettsia, síndrome de choque tóxico, mononucleosis infecciosa, infección por *chlamydia thrachomatis*, *chlamydia psittaci*, citomegalovirus, campilobacter, salmonela, gripe, poliomielitis,
45 toxoplasmosis, fiebre de Lassa, fiebre amarilla, esquistosomiasis, colibacteria, enterococos, Proteus, klebsiella, pseudomonas, *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, *candida albicans*, tuberculosis, paperas, mononucleosis infecciosa, hepatitis y virus Coxackie.

50 La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de inflamaciones relacionadas con traumatismo y/o lesión tisular de cualquier origen, tal como por ejemplo un traumatismo químico que implica una o más sustancias tóxicas y/o fármacos. Tales fármacos incluyen antidepresivos tricíclicos, sales de litio, prenilamina, derivados de fenotizina, fármacos quimiopreventivos que incluye adriamicina. Además, algunos traumatismos físicos incluyendo radiación electromagnética pueden causar daños.

55 *Resistencia a la insulina y Diabetes mellitus*

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de inflamaciones relacionadas con resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus, incluyendo diabetes mellitus de tipo II en la que una inflamación de grado bajo en el tejido graso y
60 músculos, desempeña un papel significativo para el desarrollo de alteración en la transducción de señales de insulina y por lo tanto el desarrollo de resistencia a la insulina y en ocasiones diabetes mellitus. La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus, incluyendo diabetes mellitus de tipo II.

65 *Trastornos de alimentación*

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de inflamaciones relacionadas con trastornos de alimentación, tales como por ejemplo anorexia y bulimia. La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de trastornos de alimentación, tales como por ejemplo anorexia y bulimia.

Obesidad

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de inflamaciones relacionadas con obesidad en la que una inflamación de grado bajo en el tejido graso y músculos, desempeña un papel significativo para el desarrollo de las complicaciones con respecto a obesidad que incluyen el desarrollo de resistencia a la insulina y en ocasiones diabetes mellitus, por ejemplo diabetes mellitus de tipo II, dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis. La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de obesidad y/o síndrome metabólico.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de inflamaciones relacionadas con insuficiencia cardíaca congestiva en las que una inflamación de grado bajo que incluye producción de TNF- α dentro del corazón desempeña un papel significativo para el desarrollo de fibrosis y remodelación del miocardio en el corazón en deterioro. La invención también comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva

Disfunción sexual

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen útiles para el tratamiento de funciones / disfunciones sexuales tales como inducción de erección en el hombre, para inducir la erección en cría de animales, para estimular las relaciones sexuales en animales que son difíciles de aparear, en particular especies raras o cepas valiosas, mascotas, gatos, perros, caballos o para reducir el comportamiento sexual de los animales, por ejemplo para mascotas, gatos, etc., para tratar la impotencia y trastornos relacionados con el deseo sexual, incluyendo falta de deseo sexual o deseo sexual anómalo tanto en hombres como en mujeres.

Trastornos mentales

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen útiles para el tratamiento de trastornos mentales tales como psicosis, depresión, ansiedad, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, trastornos por abuso de drogas y trastornos de alimentación tales como anorexia y bulimia.

Disfunción del sistema endocrino

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen útiles para el tratamiento de disfunciones del sistema endocrino y otros sistemas hormonales tales como menstruaciones excesivas hormonal, endometriosis, sucesos relacionados con el parto, disfunciones relacionadas con prolactina, disfunciones relacionadas con hormona de crecimiento, disfunciones relacionadas con testosterona, disfunciones relacionadas con estrógeno, disfunciones relacionadas con glucocorticoides, disfunciones relacionadas con hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo, inducción del aborto, para prevención de aborto y/o para el tratamiento de sucesos relacionados con el parto.

Trastornos de la sangre y sistema linfóide inducidos por fármacos

La invención también comprende un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de trastornos de la sangre y sistema linfóide inducidos por fármacos, incluyendo supuso en el tratamiento de hipersensibilidad inducida por fármacos (incluyendo hipersensibilidad a fármacos) que afectan a las células sanguíneas y órganos que forman células sanguíneas (por ejemplo, médula ósea y tejido linfóide). Algunas realizaciones específicas de este aspecto de la invención incluyen su uso en el tratamiento de anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune y granulocitopenia autoinmune.

Trastornos por alergia

Los compuestos de la invención también se pueden administrar para el tratamiento de trastornos alérgicos rápidos (alergia de tipo I). En esta realización de la invención se incluye su uso en el tratamiento de reacciones anafilácticas,

reacciones anafilactoides, asma, asma de tipo alérgico, asma de origen desconocido, rinitis, fiebre del heno y alergia al polen.

Trastornos del sistema cardiovascular

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen útiles para el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular tales como trastornos relacionados con presión sanguínea, ritmo cardíaco, tono vascular, natriuresis, sangrado, shock, trastornos relacionados con isquemia, infarto, lesiones por reperfusión, arritmias del corazón, en particular durante isquemia, o para el tratamiento de arritmias asociadas con reoxigenación de un periodo previamente isquémico del corazón.

Dolor

Los compuestos de fórmula (I) por las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen útiles para el tratamiento del dolor tales como dolor de origen central, dolor observado después de daño al SNC, apoplejía, infarto, dolor de origen periférico, dolor crónico, neuropatías y trastornos en los que se consigue un efecto del tratamiento mediante estimulación de receptores en el área gris periacueductal.

Otros usos

Bronceado de la piel

Debido a la capacidad de los compuestos de la invención para estimular la formación del pigmento en células epidérmicas, algunos de los compuestos de la invención también pueden ser útiles para inducir el bronceado de la piel para fines cosméticos, para tratamiento de vitiligo, o cualquier otra afección en la que se desea un oscurecimiento del color de la piel. Además, debido a la capacidad de algunos de los compuestos de la invención para inhibir la formación del pigmento en células de la piel, éstos también pueden ser útiles para inducir un aclarado del color de la piel para fines cosméticos, o durante cualquier afección en la que se desea color de la piel más claro.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen útiles para producir un bronceado de la piel, oscurecimiento del color de la piel, para inducir la síntesis de melanina en la piel, para reducir el bronceado de la piel, aclarar el color de la piel, para reducir o bloquear la síntesis de melanina en la piel, para provocar acciones anti inflamatorias en la piel, para modular el crecimiento epidérmico, para mejorar la curación de heridas, para tratar acné, seborrea, acné rosácea, dermatitis atópica, psoriasis y afecciones a relacionadas con disfunciones de las glándulas de la piel, por ejemplo glándulas sebáceas y sobre- o subproducción de sebo.

Formación in vivo de segundos elementos mensajeros

Los compuestos de la invención son útiles para inhibido estimular la formación *in vivo* de segundos elementos mensajeros tales como cAMP. Tal inhibición/estimulación se puede usar en células o sistemas de células aplastadas *in vitro*, por ejemplo con fines analíticos o de diagnóstico.

Marcas y etiquetas

Para fines analíticos y de diagnóstico, los compuestos de la invención se pueden usar en forma radiactiva en la que comprenden una o más etiquetas radiactivas o isótopos de emisión gamma o de positrones, para su uso en unión a radioligandos para la cuantificación, así como localización tisular de receptores MC, para análisis de constantes de disociación/asociación, y para formación de imágenes de unión *in vivo* mediante el uso de gammagrafía, tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), o para el diagnóstico de enfermedades y tratamiento de cualquier neoplasia en la que las células malignas contienen receptores MC.

Como alternativa, los compuestos de la invención se pueden etiquetar con cualquier otro tipo de etiqueta que permita la detección del compuesto respectivo, por ejemplo, fluorescencia, biotina, RMN, MRI, o etiquetas activadas por radiación gamma, fotones de luz o procesos bioquímicos, o mediante luz o luz UV (la última para obtener un compuesto utilizará etiquetado covalente de receptores MC mediante una técnica de fotoafinidad).

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos también se pueden etiquetar con un agente tóxico (es decir, doxorubicina, ricina, toxina de difteria u otros) y se pueden usar para administración dirigida a células malignas que portan receptores MC, o se pueden etiquetar con un compuesto capaz de activar el sistema inmune endógeno para estimular el sistema inmune (por ejemplo, un compuesto, anticuerpo monoclonal u otros, capaces de unirse a un antígeno de linfocitos T, por ejemplo CD3 u otros) para tratamiento de neoplasias y otras enfermedades que expresan el receptor MC. El compuesto híbrido formado de este modo dirigirá

las células citotóxicas a las células del melanoma maligno o las otras células malignas que portan receptor MC1 e inhibirá el crecimiento tumoral.

5 Los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se pueden unir al anticuerpo de forma química mediante enlace o enlaces covalente o no covalentes.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades, trastornos y/o afecciones patológicas en un animal, en particular en el ser humano.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden unir de forma covalente o de forma no covalente a una o varias de otras molécula(s) de cualquier estructura(s) deseada; el compuesto o complejo modificado formado de este modo se puede usar con los mismos fines como se describe en la presente memoria descriptiva para los compuestos de la invención, así como se desvela en los Ejemplos que se proporcionan a continuación. En una realización particularmente importante de la invención, una molécula etiquetada con radiactividad se une de forma covalente a
15 un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para formar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo etiquetado con radiactividad.

Algunos de los compuestos de la invención tienen un efecto en la xantina oxidasa en mamíferos, incluyendo seres humanos.

20 La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos más limitantes.

EXPERIMENTAL

25 Ejemplo 1 - Síntesis

El acetato de [1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 19) se sintetizó como se describe a continuación y como se ilustra en la Fig. 2.

30 Síntesis de 1-(2-Nitro-fenil)-1H-pirrol (1a)

Se calentaron a reflujo 1,37 g (9,9 mmol) de 2-nitroanilina y 1,3 ml (11 mmol) de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano durante 1 hora en 20 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ (sat.), agua, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y se
35 obtuvieron 1,8 g (96 %) de 1a en forma de un aceite.

Síntesis de 1-(2-Nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carbaldehído (2a)

Se añadió POCl₃ a DMF a 0-10 °C tras lo cual se añadieron 50 ml de CCl₄ a temperatura ambiente. Una solución de 4,5 g (24 mmol) 1a en 50 ml de CCl₄ se añadió lentamente a la mezcla de reacción a aproximadamente 10 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 min. y se añadió una solución de 50 g de NaOAc.3H₂O en 50 ml de H₂O y el calentamiento reflujo continuó durante 15 min. La mezcla se enfrió, se extrajo con éter y se secó sobre Na₂SO₄. Se aislaron 8,0 g (65 %) de 2a por cromatografía en columna usando EtOAc:éter de
45 petróleo como eluyente.

Síntesis de 1-(2-Nitro-fenil)-2-(2-[1,3]dioxolan-2-il-vinil)-1H-pirrol (3a)

Se agitaron 2,98 g (13,8 mmol) 2a, 1,2 eqv. de tributil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-λ⁵-fosfano y 1,5 eqv. de KOtBu en DMSO a 60 °C durante 24 horas. La reacción se controló por TLC (EtOAc:éter de petróleo a 1:2). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter y el disolvente se evaporó. El residuo semisólido se diluyó con éter y se filtró para retirar el Bu₃PO residual y el producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: éter de petróleo a 1:2) para producir 2,6 g (66 %) de 3a.

Síntesis de 3-[1-(2-Nitro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propenal (4a)

55 Una solución de 2,6 g (9,1 mmol) 3a en 50 ml de éter dietílico se agitó con HCl acuoso al 10 % durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ al 5 %, se secó sobre NaHCO₃. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 2 g (91 %) de 4a.

60 Síntesis de acetato de [1-(2-Nitrofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (5a)

Se mezclaron 2 g (8,3 mmol) 4a y 1,1 eqv. de bicarbonato de aminoguanidina en THF y se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetonitrilo y el producto cristalizó. La purificación mediante recristalización a partir de acetonitrilo proporcionó 1,35 g (55 %) del producto final 5a (p.f. 192-194 °C).

65 Espectro de RMN ¹H

(Varian 200 MHz) (DMSO- D_6) δ (ppm): 1,79 (s, 3H); 6,17-6,37 (m, 2H); 6,2-7-2 (s a, 5H); 6,45 (dd, J = 9,1 Hz y 15,8 Hz, 1H); 6,62-6,71 (m, 1H); 6,94-7,01 (m, 1H); 7,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 1,3 Hz y 7,6 Hz, 1H); 7,77 (dt, J = 1,3 Hz y 7,6 Hz, 1H); 7,89 (dt, J = 1,3 Hz y 7,6 Hz, 1H); 8,13 (dd, J = 1,3 Hz y 8,2 Hz, 1H)

5 Análisis elemental

Encontrado: C 53,7, H 5,1,
N 23,3

Calculado: C 53,6, H 5,1,
N 23,5

Ejemplo 2 - Síntesis

- 10 El acetato de [1-(2-bromofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (véase la figura 1, estructura n.º 53) se sintetizó como se describe a continuación y como se ilustra en la Fig. 3.

Síntesis de 1-(2-Bromo-fenil)-2-(2-[1,3]dioxolan-2-il-vinil)-1H-pirrol (3b)

- 15 Se agitaron 3,12 g (12,5 mmol) de 1-(2-Bromo-fenil)-1H-pirrol-2-carbaldehído y 1,2 eqv. de tributil-[1,3]dioxolan-2-ilmetil- λ^5 -fosfano y 1,5 eqv. de KOtBu en 20 ml de DMSO durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a 47 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con éter dietílico, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. Se obtuvo un residuo oleoso que cristalizó durante una noche. El precipitado se lavó con éter dietílico, se filtra y se secó. Se obtuvo una mezcla de isómeros E y Z. La purificación por cromatografía en columna proporcionó 2 g (50 %) del isómero E, 3b.

Síntesis de 3-[1-(2-Bromo-fenil)-1H-pirrol-2-il]-propenal (4b)

- 25 Se disolvieron 1,74 g (5,4 mmol) de 3b en 20 ml de éter dietílico y se agitó con 20 ml de HCl acuoso al 10 % durante 40 min. La reacción se controló por TLC (EtOAc:éter de petróleo a 1:2). La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ al 5 %, se secó sobre $NaHCO_3$ y el disolvente se evaporó. El producto se aisló por cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo a 1:5) para producir 0,9 g (60 %) de 4b.

Síntesis de acetato de [1-(2-bromofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio (5b)

- 30 Se mezclaron 0,9 g (3,26 mmol) de 4b y 1,2 eqv. de bicarbonato de aminoguanidina en 10 ml de etanol y 2 ml de ácido acético y se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo oleoso se disolvió en acetonitrilo y se añadieron unas gotas de éter dietílico.
- 35 Después de tres días en el refrigerador, se forma un precipitado que se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvieron 340 mg (31 %) del producto final 5b en forma de cristales de color blanco (p.f. 166-168 °C).

Espectro de RMN 1H

- 40 (Varian 200 MHz) (DMSO- D_6) δ (ppm): 1,75 (s, 3H); 6,21 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,28-6,33 (m, 1H); 6,42 (dd, J = 9,2 Hz y 16,0 Hz, 1H); 6,5-8,0 (s a, 5H); 6,68 (dd, J = 1,4 Hz y 3,8 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 1,6 Hz y 2,6 Hz, 1H); 7,41-7,59 (m, 3H); 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,79-7,90 (m, 1H)

Análisis elemental

- 45
- Encontrado: C 42,6, H 4,5,
N 18,2
- Calculado: C 49,0, H 4,6,
N 17,9

Ejemplo 3 - Ensayos de farmacología y unión *in vitro*

Descripción de métodos aplicados

- 50 La determinación de las afinidades de unión para receptores MC se realizó mediante unión a radioligando [^{125}I]-[Nle⁴,D-Phe⁷] α -MSH ([^{125}I]-NDP-MSH). En resumen, para estudios de afinidad de unión frente al receptor MC1 murino (Siegrist *et al.*; 1988, J. Recept. Res., 8 (1-4): 323-43) se usaron células B16-F1 de melanoma murino que expresan MC1, pero no otros receptores MC. Para afinidades hacia los receptores MC3, MC4 y MC5 humanos, se usaron células CHO recombinantes (Schiöth *et al.* 1997, Neuropeptides 31: 565-71, 1997). Las células se suspendieron en tampón HEPES y mediante el uso de placas de micropocillos se añadieron radioligandos, así como

compuesto de ensayo, en el intervalo de concentración de 10^{-10} a 10^{-6} . Después de incubación a 37 °C (22 °C para el ensayo del receptor MC1), la separación de [125 I]-NDP-MSH unido y libre se realizó mediante múltiples lavados con tampón.

- 5 Los resultados se expresaron como un porcentaje de la unión específica del control obtenida en presencia de los compuestos de ensayo. Los valores medios para cada ensayo se presentan en la Tabla I y sigue a continuación. Los valores de la CI_{50} (concentración que produce una inhibición semimáxima de la unión específica del control) y los coeficientes de Hill (n_H) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competición usando ajuste de la curva de la ecuación de Hill. Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon a partir de la
- 10 ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = CI_{50}/(1+(L/K_D))$), en la que L = concentración de radioligando en el ensayo, y K_D = afinidad del radioligando hacia el receptor).

Tabla I

Ensayo	Ligando	Conc.	No Específico	Incubación
MC ₁	[125 I]-NDP-MSH	0,05 nM	NDP-MSH (1 μ M)	90 min/22 °C
MC ₃ (h)	[125 I]-NDP-MSH	0,075 nM	NDP-MSH (1 μ M)	60 min/37 °C
MC ₄ (h)	[125 I]-NDP-MSH	0,05 nM	NDP-MSH (1 μ M)	120 min/37 °C
MC ₅ (h)	[125 I]-NDP-MSH	0,05 nM	NDP-MSH (1 μ M)	60 min/37 °C

- 15 Se sometieron a ensayo tres compuestos de referencia, todos pertenecientes a la clase de compuestos desvelados en el documento WO 03/013509, así como tres compuestos de acuerdo con la presente invención. Como se puede observar, los compuestos de la invención sometidos a ensayos se diferencian de los compuestos de referencia correspondiente solamente en la estructura del sustituyente de aminoguanidina del anillo de pirrol.

20 Compuesto de referencia 1:

Acetato de [1-[4-clorofenil]-1H-pirrol-2-il-metilenamino]guanidinio

Compuesto de referencia 2:

- 25 Acetato de [1-[2-nitrofenil]-1H-pirrol-2-il-metilenamino]guanidinio

Compuesto de referencia 3:

- 30 Acetato de [1-[2-bromofenil]-1H-pirrol-2-il-metilenamino]guanidinio

Compuesto 1 de la invención (véase la figura 1, estructura n.º 1):

Acetato de [1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio

- 35 Compuesto 2 de la invención (véase la figura 1, estructura n.º 19):

Acetato de [1-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio

- 40 Compuesto 3 de la invención (véase la figura 1, estructura n.º 53):

Acetato de [1-(2-bromofenil)-1H-pirrol-2-il-alilidenamino]guanidinio

Resultados

- 45 De forma sorprendente, el Compuesto 1 de la invención presentaba un aumento notable de la afinidad de unión con respecto tanto al receptor MC1 murino como al receptor MC4 humano cuando se compara con el compuesto de referencia 1 (véase la Tabla II que sigue a continuación). Este resultado muestra que la presente modificación del sustituyente de aminoguanidina del anillo de pirrol da como resultado un compuesto de un aumento notable de la
- 50 afinidad de unión con respecto a los receptores MC1 y MC4 cuando se compara con los compuestos desvelados en el documento WO 03/013509.

Tabla II

K_i (nM)	MC ₁	MC ₃ (h)	MC ₄ (h)	MC ₅ (h)
Compuesto de referencia 1	> 1.000	> 1.000	> 1.000	> 1.000

Compuesto 1 88 > 1.000 620 > 1.000

El Compuesto 2 de la invención presentaba un aumento notable de la afinidad de unión con respecto al receptor MC1 murino cuando se compara con el compuesto de referencia 2 (véase la Tabla III que sigue a continuación). Este resultado confirma el hallazgo sorprendente observado con el Compuesto 1 de la invención de que la modificación del sustituyente de aminoguanidina del anillo de pirrol da como resultado un compuesto de un aumento de la afinidad de unión para el receptor MC1. De forma sorprendente, los resultados muestran adicionalmente que la sustitución del átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo (Compuesto 1 de la invención) con un grupo nitró en la posición 2 (Compuesto 2 de la invención) inducía la afinidad de unión específica con respecto al receptor MC1.

Tabla III

K _i (nM)	MC ₁	MC ₃ (h)	MC ₄ (h)	MC ₅ (h)
Compuesto de referencia 2	> 1.000	> 1.000	> 1.000	> 1.000
Compuesto 2	360	> 1.000	> 1.000	> 1.000

El Compuesto 3 de la invención presentaba un aumento notable de la afinidad de unión con respecto al receptor MC1 murino, así como con respecto a los receptores MC3 y MC4 cuando se compara con el compuesto de referencia 3 (véase la Tabla IV que sigue a continuación). Este resultado confirma el hallazgo sorprendente observado con los Compuestos 1 y 2 de la invención de que la modificación del sustituyente de aminoguanidina del anillo de pirrol da como resultado un compuesto de un aumento de la afinidad de unión para el receptor MC1. De forma sorprendente, los resultados muestran adicionalmente que la sustitución del átomo de cloro en la posición 4 del anillo de fenilo (Compuesto 1 de la invención) o el grupo nitró en la posición 2 del anillo de fenilo (Compuesto 2 de la invención) con un átomo de bromo en la posición 2 (Compuesto 3 de la invención) aumentaba adicionalmente la afinidad de unión a los receptores MC1, MC3 y MC4.

Tabla IV

K _i (nM)	MC ₁	MC ₃ (h)	MC ₄ (h)	MC ₅ (h)
Compuesto de referencia 3	> 1.000	> 1.000	> 1.000	> 1.000
Compuesto 3	2,6	630	300	> 1.000

La curva de competición obtenida para el Compuesto 3 de la invención en el ensayo de receptor MC1 se muestra en la Fig. 4.

En los siguientes ejemplos, se describen algunos métodos para someter al ensayo los efectos *in vitro* e *in vivo* de los compuestos de la invención. El objetivo de los métodos es someter a ensayo los compuestos de la invención para efectos antiinflamatorios y capacidad para inhibir o prevenir la alteración o destrucción de célula/tejido/órgano que se produce como resultado de isquemia, inflamación o efectos tóxicos de un fármaco.

Una respuesta inflamatoria o una exacerbación de la inflamación crónica se caracteriza por la producción de mediadores derivados de células tales como factor α de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquinas (IL-1 β , IL-8, IL10), óxido nítrico (NO), y radicales libres del oxígeno, que en ocasiones inducirán un daño endoteliales generalizado con pérdida del tono arteriolar en vasos sistémicos, aumento de la permeabilidad capilar, hipotensión y disfunción orgánica sostenidas, que en el pulmón están asociadas con la acumulación de leucocitos incluyendo neutrófilos y eosinófilos dentro del espacio alveolar. El lipopolisacárido (LPS), liberado de agentes infecciosos, desempeña un papel fundamental en la respuesta inflamatoria a la infección mediante la inducción de un número de mediadores inflamatorios que incluyen al TNF- α . Por lo tanto, se cree que algunos tratamientos con la capacidad de inhibir la producción de TNF- α tienen efectos antiinflamatorios notables. El inventor usa la estimulación de LPS para producir una respuesta inflamatoria en un número de montajes experimentales y el marcador principal para un efecto antiinflamatorio de los compuestos de acuerdo con la invención es la capacidad para inhibir la producción de TNF- α .

Ejemplo 4 Efecto *in vivo* - Inhibición de TNF- α inducido por LPS y producción de IL10 en ratas

Animales experimentales. Las ratas Wistar hembra (~250 g) se obtuvieron en Charles River, Sulzfeld, Alemania, y se alojaron en una habitación con temperatura (22-24 °C) y humedad (40-70 %) controladas con un ciclo de luz-oscuridad de 12 h (luz desde las 6:00 A.M. a las 6:00 P.M.). Las ratas se mantuvieron con una dieta convencional para roedores con 140 mmol/kg de sodio, 275 mmol/kg de potasio y proteína al 23 % (Altromin International Lage, Alemania) y tenían acceso libre a agua.

Preparación del animal. Con anestesia de isoflurano-óxido nitroso, a los animales se les implantaron catéteres Tygon permanentes de calidad médica en la aorta abdominal y la vena cava inferior, respectivamente, a través de una arteria y vena femoral. Después de la instrumentación, los animales se alojaron de forma individual durante 7-10 días hasta el día del experimento.

Protocolo experimental. Antes de los experimentos, todas las ratas adaptaron a la jaula de restricción usada para los experimentos mediante entrenamiento. En el día del experimento, el animal se transfirió a una fábula de restricción, y se comenzó una infusión intravenosa de solución de vehículo que contenía glucosa 150 mM. La tasa de infusión era de 0,5 ml/h durante todo el experimento. Después de un breve periodo de adaptación, la infusión de lipopolisacárido (LPS) comenzó. El LPS (serotipo 0127 B8 de *E. coli*, L 3129, Sigma, St. Louis, USA) se proporcionó a una dosis de 4 mg/kg de peso corporal administrado como una infusión i.v. durante 1 hora.

Las muestras de sangre arterial de 0,3 ml se extrajeron 120 minutos después de comenzar con la infusión de LPS.

Grupos experimentales

Además de infusión de LPS, todas las ratas se trataron con una inyección de bolo de:

Vehículo (0,5 ml de PEG200 al 20 %) o compuesto de ensayo en una de las siguientes dosis:

0,1; 1,0; 5,0 mg/kg proporcionados por vía intravenosa 5 min antes del inicio de la infusión de LPS.

Compuestos de ensayo: compuesto 1 de la invención (figura 1, estructura n.º 1), compuesto 2 de la invención (figura 1, estructura n.º 19) y compuesto 3 de la invención (figura 1, estructura n.º 53).

Medida de TNF- α e IL-10 en plasma: Las muestras de sangre se extrajeron en un tubo de ensayo enfriado previamente con EDTA 0,5 mM, pH 7,4, y 20×10^6 IU/ml de aprotinina. Después de centrifugación a 4 °C, las muestras de plasma se transfirieron a los tubos de ensayo enfriados previamente y se almacenaron a -20 °C para medidas posteriores de TNF- α e IL-10. El TNF- α e IL-10 en plasma se determinaron mediante un ELISA (Biotrak, Amersham, Reino Unido).

Análisis estadístico. Los resultados se presentan como media $\pm$ D.T.. Para someter a ensayo las diferencias entre grupos se usó un ANOVA de dos vías para medidas repetidas. En el caso de $P < 0,05$, las diferencias entre dos periodos correspondientes se evalúan con ensayos de t para muestras no relacionadas o independientes con corrección de Bonferroni del nivel de significancia.

Resultados

El compuesto n.º 1 y el compuesto n.º 3 de la invención reducían la liberación del TNF- α inducida por LPS, se evalúa mediante los niveles de TNF- α en suero 120 min después del inicio de la infusión de LPS. Al nivel de dosis de 5,0 mg/kg, ambos compuestos reducían el nivel de TNF- α en suero en ~ 60 % cuando se compara con el tratamiento con vehículo (13950 ± 486 pg/ml) (véase la Tabla V). El efecto antiinflamatorio máximo del compuesto n.º 2 se obtuvo al nivel de dosis de 0,1 mg/kg (véase la Tabla V).

Tabla V

TNF- α en suero medido 120 después del inicio de la infusión de LPS. N = 6 en todos los grupos

	0,1 mg/kg	1,0 mg/kg	5,0 mg/kg
Compuesto n.º 1	10830 ± 4031	6230 ± 1786	5800 ± 703
Compuesto n.º 2	5964 ± 957	6130 ± 601	8380 ± 2694
Compuesto n.º 3	10310 ± 2728	5250 ± 1113	5020 ± 862

Los tres compuestos reducían la liberación de IL10 inducida por LPS tal como se evalúa con los niveles de TNF- α en suero 120 min después del inicio de la infusión de LPS. Para el compuesto n.º 2 y el compuesto n.º 1 el efecto máximo se obtuvo al nivel de dosis de 5,0 mg/kg, en el que los compuestos reducían el nivel de IL10 en suero en ~ 46 % y ~ 25 % cuando se compara con el tratamiento con vehículo (7402 ± 1739 pg/ml) (véase la Tabla VI). El efecto antiinflamatorio máximo del compuesto n.º 3 se obtuvo al nivel de dosis de 1,0 mg/kg en el que el compuesto producía la respuesta de IL10 con ~ 55 % en comparación con el tratamiento con vehículo (véase la Tabla VI).

Tabla VI

IL10 en suero medido 120 después del inicio de la infusión de LPS. N = 6 en todos los grupos

0,1 mg/kg	1,0 mg/kg	5,0 mg/kg
-----------	-----------	-----------

IL10 en suero medido 120 después del inicio de la infusión de LPS. N = 6 en todos los grupos

	0,1 mg/kg	1,0 mg/kg	5,0 mg/kg
Compuesto n.º 1	8485 ± 960	5978 ± 890	5651 ± 325
Compuesto n.º 2	7606 ± 1313	4770 ± 1387	4053 ± 894
Compuesto n.º 3	5658 ± 1119	3452 ± 1091	3856 ± 973

Ejemplo 5

Inhibición de la producción de TNF- α inducida por LPS con leucocitos humanos *in vitro*

Se extraen 20 ml de sangre humana en tubos Vacutainer que contienen EDTA. La PBMC se aísla usando Ficoll-Paque Plus de acuerdo con la instrucción 71-7167-00 AD de Amersham, 2002-06. El recuento de PBMC se hace usando solución de azul de tripano (Sigma) y se incuban en RPMI 1640, (Applichem), complementado con Hepes 10 mM (Sigma), L-glutamina 2 mM (Sigma), BSA al 0,1 % (Sigma) y 50 U/50 μ g/ml de Penicilina/Estreptomina (Sigma) en la concentración de 5×10^5 células/ml. La PBMC aislada se incuban en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %, atmósfera de aire al 95 %, a 37 °C, en placas de fondo plano de 24 pocillos (Corning Incorporated) con medio, 10 ng de LPS/ml (Sigma), y compuesto de ensayo. Después de 18 horas las muestras se centrifugan, y el TNF- α en los sobrenadantes se mide usando Factor Alfa de Necrosis Tumoral [(h)TNF- α] a partir del Sistema de ELISA Human Biotrak (Amersham).

Las muestras se incuban como sigue a continuación por delante:

PBMC en RPMI (Control de Tiempo)

PBMC con 10 ng de LPS/ml (Vehículo)

PBMC, 10 ng de LPS/ml, compuesto de referencia 10^{-17} M o compuesto de ensayo

PBMC, 10 ng de LPS/ml, compuesto de referencia 10^{-15} M o compuesto de ensayo

PBMC, 10 ng de LPS/ml, compuesto de referencia 10^{-13} M o compuesto de ensayo

PBMC, 10 ng de LPS/ml, compuesto de referencia 10^{-11} M o compuesto de ensayo

PBMC, 10 ng de LPS/ml, compuesto de referencia 10^{-9} M o compuesto de ensayo

PBMC, 10 ng de LPS/ml, compuesto de referencia 10^{-7} M o compuesto de ensayo.

Todas las muestras se diluyen a partir de una solución de reserva inicial entre $1,4 \times 10^{-4}$ M y $1,8 \times 10^{-3}$ M. Todas las soluciones se manipulan en viales revestidos con BSA para protegerlos frente a la unión del compuesto a la superficie de los viales.

Los datos se presentan como media $\pm$ D.T.. El efecto de los compuestos de ensayo en la liberación de TNF- α inducida por LPS se expresa como porcentaje de la acumulación de TNF- α el grupo de vehículo de LPS. Todas las comparaciones se analizan con ensayo t de Student para muestras no relacionadas o independientes. Las diferencias se consideraron significativas a niveles de probabilidad (p) de 0,05.

Ejemplo 6

Inhibición de infiltración de neutrófilos y eosinófilos después de inhalación de LPS en ratas.

Se usan ratas Sprague-Dawley macho (peso ~200 g) de M&B A/S, DK-8680 Ry, Dinamarca. Las ratas se enjaulan en jaulas convencionales de tipo 3 y se alojan en una habitación con temperatura (22-24 °C) y humedad controladas (40-70 %) con un ciclo de 12 h de luz-oscuridad (luz de las 6:00 A.M. a las 6:00 P.M.). La dieta es una formulación especial, Altromin 1324, tratada en autoclave, producida por Altromin Denmark, Chr. Pedersen A/S, 4100 Ringsted, Dinamarca. La dieta y el agua se administran a voluntad.

Después de aclimatación, las ratas se colocan de forma aleatoria en los grupos experimentales y se dosifican i.v. con compuesto de ensayo al inicio de la inducción con LPS y una vez de nuevo a las 8 horas después de la inducción con LPS.

Las ratas en los grupos de 3 se anestesian con 0,1 ml de Hypnorm/100 g de Dormicum pr. y se dosifican i.v. con el compuesto de ensayo. Inmediatamente después de la dosificación, se colocan en la Cámara de inhalación en la que se someten a una solución de LPS nebulizada. La concentración de LPS es de 1 mg/ml. El tiempo de dosificación es de 15 minutos. Las ratas se someten a eutanasia 24 horas después de la dosificación con la sustancia de ensayo. En el momento del término, las ratas se someten a eutanasia con CO₂/O₂.

A continuación, se realiza lavado broncoalveolar mediante instalación y retirada de 6 x 2,5 ml de PBS al pulmón derecho. El lavado se realiza con los pulmones que permanecen en el tórax después de retirar esternón y costillas. La conexión al pulmón izquierdo se liga durante este procedimiento. El fluido broncoalveolar (BALF) se centrifuga a 1000 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Después de retirar el sobrenadante, el sedimento celular se vuelve a

suspender en 0,5 ml de PBS y se realiza el recuento total de células. Para cada se realizan dos frotis de BALF teñidos con tinción de May-Grünwald Giemsa. El BALF de cada rata se somete a recuento total de células y la recuento diferencial de leucocitos.

5 Grupos experimentales

Además de infusión de LPS, todas las ratas se tratan con inyecciones de bolo de cualquiera de:

Vehículo (0,5 ml de solución salina isotónica);

10 Compuesto de referencia: por ejemplo, el compuesto de referencia n.º 1 (por ejemplo, 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg/peso corporal) y/o el concurso de referencia n.º 2 (por ejemplo, 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg/peso corporal) y/o el compuesto de referencia n.º 3 (0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg/peso corporal) y/o α -MSH (por ejemplo, 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg/peso corporal). Por último, un grupo de control de tiempo sin inhalación de LPS se trata con Vehículo.

15 Estadísticas

Los datos se presentan como media $\pm$ D.T.. Las comparaciones entre grupos se realizan con análisis de varianza de una vía seguido de ensayo de Fisher de Diferencia Significativa Mínima. Las diferencias se consideran significativas al nivel de 0,05.

Ejemplo 7

Inhibición de liberación de citoquina inducida por LPS e hipertensión pulmonar en cerdos *in vivo*.

25 Los cerdos Landrace hembra (~30 kg) se mantienen en ayunas durante una noche pero se permite acceso libre a agua. A continuación, los cerdos se median previamente con ketamina intramuscular (10 mg/kg) y midazolam (0,25 mg/kg). La anestesia se induce con ketamina intravenosa (5 mg/kg). Los cerdos se incuban por vía oral, y la anestesia se mantiene con una infusión intravenosa continua de fentanilo (60 μ g/kg/h y midazolam (6 mg/kg/h)). Los
30 animales se ventilan con un ventilador de volumen controlado (ventilador Servo 900; Siemens Elema, Solna, Suecia) con una presión expiatoria final positiva de 5 cm de H₂O. El volumen de la corriente se mantiene a 10-15 ml/kg, y la tasa respiratoria se ajusta (20-25 respiraciones/min) para mantener la normocapnia (tensión de dióxido de carbono arterial [PaCO₂] en el intervalo de 5-6 kPa). La ventilación se realiza con oxígeno en el aire dirigido para alcanzar una tensión arterial de oxígeno (PaO₂) superior a 14 kPa. Una vaina arterial y 2 vainas venosas se colocan en la
35 arteria carótida y venas correspondientes para infusión, medidas de presión arterial a través de catéter lleno de fluido, toma de muestras de sangre y para la introducción de catéteres.

Un catéter de Swan-Ganz (Edwards Lifescience Corp., Irvine, CA) se inserta en la arteria pulmonar a través de la vena cava superior derecha. La localización del catéter con punta de balón se determina mediante la observación de la traza de presión característica en el monitor a medida que se hace avanzar a través del lado derecho del corazón en la arteria pulmonar, así como mediante rayos x. Otro catéter (5 French; St. Jude Medical Company, St. Paul, MN) se inserta en la arteria carótida izquierda para la monitorización continua de la presión arterial y toma de muestras de sangre. Un catéter de orina se inserta para recolección de orina. Un catéter de ritmo temporal se inserta a través de la vaina venosa a la aurícula derecha (guiado por rayos X) para normalizar el ritmo cardíaco, cuando se evalúa el
45 rendimiento cardíaco.

Monitorización Hemodinámica. Se realizan observaciones continuas de presión sanguínea arterial, ritmo cardíaco (desde el electrocardiograma), y presión arterial pulmonar (PAP). Infusión de Lipopolisacárido. La endotoxina de lipopolisacárido de *Escherichia coli*, (026:_6 de *E. coli*, Bacto Lypopolysaccharides; Difco Laboratories, Detroit, MI) se disuelve en solución salina 120 min antes de cada experimento para disolver cualquier precipitado. Después de un periodo de estabilización, la infusión de lipopolisacárido se inicia en el valor inicial a una velocidad de 2,5 μ g/kg/h y se aumenta por etapas a 15 μ g/kg/min durante 30 min. Después de esto, la fusión se mantuvo a una tasa de 2,5 μ g/h kg/h durante 150 min y a partir de ese momento de forma discontinua.

55 Grupos de intervención: Al grupo de control se le proporciona vehículo en un volumen igual al del grupo de intervención inmediatamente antes de comenzar la infusión de LPS. Al grupo de intervención se le proporciona una dosis de compuesto de referencia (por ejemplo, 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg) o compuesto de ensayo (por ejemplo 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg), como una única inyección intravenosa en bolo.

60 Citoquinas. Para las medidas del TNF α se usan muestras de plasma congelada recién preparadas (-80 °C) obtenidas a partir de sangre estabilizada con EDTA, mediante el uso de ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas disponibles en el mercado de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

65 Estadísticas. Los datos se presentan como media $\pm$ D.T.. Las comparaciones entre grupos se realizan con análisis de varianza de una vía seguido de ensayo de Fisher de Diferencia Significativa Mínima. Las diferencias se consideran significativas al nivel de 0,05.

En los sucesivos, se describen dos ejemplos de modelos de isquemia temporal. La isquemia inducida por la detención reducida barra completa del suministro de sangre arterial induce múltiples reacciones de los tejidos, incluyendo acumulación de neutrófilos, otras respuestas inflamatorias y muerte celular. La identificación de compuestos que podrían inhibir o prevenir (ya sea completa o parcialmente) muchas de las alteraciones o destrucciones de las células/tejidos/órganos que se producen como resultado de isquemia/inflamación es de gran beneficio. El inventor está usando dos modelos de isquemia temporal: 1) el modelo de perfusión de isquemia de miocardio en ratas, que imita el desarrollo de infarto agudo de miocardio, seguido de restauración del suministro de sangre, ya que se consigue mediante cualquiera de terapia fibrinolítica o angioplastia coronaria (ejemplo 8); y 2) oclusión de la arteria renal bilateral, que induce insuficiencia renal aguda (ARF) comparable con la AFR inducida temporalmente por la reducción del suministro sanguíneo renal como se observa en pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores (un ejemplo podría ser una intervención quirúrgica debido a un aneurisma de la aorta abdominal) (ejemplo 9).

Ejemplo 8

Inhibición del tamaño del infarto de miocardio, inducido por oclusión durante 60 minutos de la arteria coronaria descendente anterior izquierda en ratas

Las ratas Wistar hembra engendradas por barrera y sin patógenos específicos (250 g) se obtienen en Charles River, Hannover, Alemania. Los animales se alojan en una habitación con temperatura (22-24 °C) y humedad (40-70 %) controladas con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (luz encendida desde las 6:00 A.M. a las 6:00 P.M.). A todos los animales se les proporciona libre acceso a agua del grifo y a una dieta granulada para ratas que contiene aproximadamente 140 mmol/kg de sodio, 275 mmol/kg de potasio y proteína al 23 % (n.º de catálogo 1310 de Altromin, Altromin International Lage, Alemania).

Las ratas están equipadas con catéteres Tygon de calidad médica permanentes en la vena cava inferior y la aorta abdominal a través de la vena femoral y la arteria. Una semana más tarde, las ratas se anestesian en una cámara de inhalación con isoflurano al 4 % en O₂. Después de la inserción de un tubo endotraqueal, el animal está ventilado artificialmente con un 1,0 % de isoflurano en O₂ usando un ventilador para roedores de Hugo Basile. El volumen de la corriente es de 8-10 ml/kg de peso corporal y la tasa respiratoria de 75 min⁻¹, que mantiene el pH arterial entre 7,35 y 7,45. Durante la cirugía el animal se coloca en una mesa calentada que mantiene la temperatura rectal a 37-38 °C. El patrón de ECG (segundo candidato) se mide usando un Acoplador ECG de Hugo Sachs Coupler y se recoge en línea a 4.000 Hz en PowerLab. Después de una toracotomía paraesternal y apertura del pericardio, la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) se localiza visualmente. Una sutura con seda 6-0 atraumática con un oclisor que permite la reapertura de la ligadura se coloca alrededor de la LAD entre el tronco pulmonar y el extremo inferior derecho de la aurícula izquierda. Después de 10 minutos, la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) está ocluida. La oclusión satisfactoria se confirma con alteraciones en ECG (elevación del segmento ST y aumento de la amplitud de la onda R) y por la caída de MAP. La perfusión se realiza después de 60 minutos abriendo el oclisor. Las ratas de control se operan de forma simulada.

Las ratas se someten a uno de los siguientes tratamientos i.v.:

Vehículo: 0,5 ml de NaCl 150 mM.

Compuesto de referencia: por ejemplo, compuesto de referencia n.º 1, compuesto de referencia n.º 2 o compuesto de referencia n.º 3 (por ejemplo 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg de peso corporal) o por ejemplo α -MSH (por ejemplo, 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg de hormona de estimulación de melanocitos α /kg de peso corporal) en 0,5 ml de NaCl 150 mM.

Compuesto de ensayo, por ejemplo 0,1, 0,2, 1,0 o 5 mg de compuesto de ensayo/kg de peso corporal en 0,5 ml de NaCl 150 mM.

El tratamiento se proporciona 5 minutos antes de la perfusión.

Determinación del tamaño del miocardio isquémico y necrótico

Las ratas se mantienen anestesiadas después de la isquemia/perfusión y la nueva oclusión de la LAD se realiza después una perfusión de tres horas. Durante este periodo, ECG y MAP se miden continuamente. A continuación, el colorante Azul de Evans (1 ml; 2 % en p/v) se administra i.v. para determinar el tamaño del área isquémica. El corazón se extrae y se corta en láminas horizontales para determinar el tamaño del área isquémica y para separar el miocardio isquémico del miocardio no isquémico. El área isquémica se aísla y se incuba en una solución de cloruro de trifeniltetrazolio al 0,5 % durante 10 minutos a 37 °C. El tamaño del tejido necrótico se mide a continuación usando un programa de imagen computarizada. Un equipo adicional de animales se trata con buprenorfina después de la cirugía y se devuelven a sus jaulas para medir la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) dos semanas después para evaluar el efecto del tratamiento farmacológico en el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. La LVEDP se mide usando un catéter de micropunta 2F insertado en el ventrículo izquierdo a través de la arteria carótida derecha. La concentración de isoflurano se ajusta para estabilizar la presión arterial media (MAP) a 11-12 kPa.

Estadísticas

Los datos se presentan como media $\pm$ D.T.. Las comparaciones dentro del grupo se analizan con ensayo *t* Student para muestras relacionadas o dependientes. Las comparaciones entre grupos se realizan con análisis de varianza de una vía seguido de ensayo de Fisher de Diferencia Significativa Mínima. Las diferencias se consideran significativas al nivel de 0,05.

Ejemplo 9

Inhibición de la insuficiencia renal inducida por oclusión bilateral durante 40 de las arterias renales en ratas

Las ratas Wistar hembra engendradas por barrera y sin patógenos específicos (250 g) se obtienen en Charles River, Hannover, Alemania. Los animales se alojan en una habitación con temperatura (22-24 °C) y humedad (40-70 %) controladas con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (luz encendida desde las 6:00 A.M. a las 6:00 P.M.). A todos los animales se les proporciona libre acceso a agua del grifo y a una dieta granulada para ratas que contiene aproximadamente 140 mmol/kg de sodio, 275 mmol/kg de potasio y proteína al 23 % (n.º de catálogo 1310 de Altromin, Altromin International Lage, Alemania).

Las ratas, que anteriormente se habían equipado con un catéter venoso crónico, se colocan en jaulas metabólicas y después de un período de aclimatación de dos días a las fábulas metabólicas, la ARF experimental se induce por oclusión de ambas arterias renales durante 60 min. Durante la cirugía, las ratas se anestesian con isoflurano-óxido nítrico y se colocan en una mesa calentada para mantener la temperatura rectal a 37 °C. Ambos riñones se exponen a través de incisiones en el costado, se movilizan para su disección sin la grasa perirenal, y a continuación una pequeña parte de la arteria renal se disecciona con cuidado desde la vena. Las arterias renales incluyen con un clip vascular de superficie lisa (presión de 60 g; World Precision Instruments, Reino Unido) durante 40 min. La isquemia total se confirma mediante observación de la palidez de toda la superficie del riñón. Durante el periodo de isquemia, las heridas se cierran temporalmente para mantener la temperatura corporal. Después de retirar los clips, los riñones se observan durante un periodo adicional de 2-5 minutos para asegurar el cambio de color, lo que indica el reflujo de sangre. A continuación, las heridas se cierran con ligaduras de seda 3-0. Las ratas se devuelven a las jaulas metabólicas, y la producción de orina diaria durante 24 h y la ingesta de agua se miden durante cinco días. Como un grupo de control, las ratas se someten a operaciones simuladas idénticas a las usadas para las ratas con ARF sin oclusión de las arterias renales. Las ratas operadas de forma simulada se monitorizan en paralelo con las ratas con ARF.

Las ratas se someten a uno de los siguientes tratamientos i.v:

Vehículo: 0,5 ml de NaCl 150 mM.

Compuesto de referencia: por ejemplo, compuesto de referencia n.º 1, compuesto de referencia n.º 2 o compuesto de referencia n.º 3 (por ejemplo 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg de peso corporal) o por ejemplo α -MSH (por ejemplo, 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg de hormona de estimulación de melanocitos α /kg de peso corporal) en 0,5 ml de NaCl 150 mM.

Compuesto de ensayo, por ejemplo 0,1, 0,2, 1,0 o 5 mg de compuesto de ensayo/kg de peso corporal en 0,5 ml de NaCl 150 mM. El tratamiento se proporciona 5 minutos antes de reperusión del riñón y posteriormente entre 6 y 24 horas más tarde.

Estadísticas

Los datos se presentan como media $\pm$ D.T.. Las comparaciones dentro del grupo se analizan con ensayo *t* Student para muestras relacionadas o dependientes. Las comparaciones entre grupos se realizan con análisis de varianza de una vía seguido de ensayo de Fisher de Diferencia Significativa Mínima. Las diferencias se consideran significativas al nivel de 0,05.

Además, se proporciona un ejemplo (ejemplo 10) en un modelo de insuficiencia renal inducida por cisplatino. La nefrotoxicidad es un efecto secundario bien conocido por el tratamiento con cisplatino. Aunque no necesariamente, la toxicidad renal limitante de dosis influye aún en la mayoría de los pacientes y se observa una disminución significativa en la tasa de filtración glomerular durante el tratamiento. La toxicidad renal por el cisplatino se observa como un daño citotóxico directo sobre las nefronas en la médula externa, especialmente en el segmento S3 de los túbulos proximales y en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Por lo tanto, el tratamiento con cisplatino a menudo da como resultado defectos de reabsorción tubular incluyendo una alteración de la capacidad para diluir la orina. En aproximadamente un 50 % de los pacientes tratados con cisplatino se observa hipomagnesemia y se debe probablemente a un defecto en la reabsorción del magnesio (Mg) renal. Un estudio reciente ha sugerido que el suplemento con Mg es un factor fundamental en la protección frente a las acciones nefrotóxicas de la Ciclosporina A y recientemente se ha sugerido una posible relación entre nefrotoxicidad por pérdida de Mg e inducida por cisplatino. El tratamiento destinado a prevenir la hipomagnesemia por lo tanto tendría efectos beneficiosos no solamente para

reducir la necesidad de administración de suplementos de Mg, sino también para reducir la toxicidad renal por el cisplatino.

Ejemplo 10

5

Inhibición de insuficiencia renal inducida por Cisplatino

Las ratas, que anteriormente se han equipado con un catéter venoso crónico, se colocan en jaulas metabólicas y después de un periodo de aclimatación a las jaulas metabólicas, las ratas se tratan con una inyección de cisplatino intraperitoneal de 5,0 mg/kg de peso corporal en 0,5 ml de NaCl 150 mM o vehículo (0,5 ml de NaCl 150 mM). Cinco días después, las ratas se devuelven a las jaulas metabólicas, y la producción de orina y la ingesta de agua diarias de 24 h se miden y se recogen durante los cinco días siguientes. Todas las ratas se anestesian a continuación con halotano/N₂O y una muestra de sangre arterial se recoge en viales revestidos con EDTA enfriados previamente. Las muestras de sangre se recogen en un tubo de ensayo enfriado previamente con EDTA 0,5 mM, pH 7,4, y 20×10^6 IU/ml de aprotinina. Después de centrifugación a 4 °C, las muestras de plasma se transfieren a tubos de ensayo enfriados previamente y se almacenan a -20 °C para las medidas posteriores de creatinina y de magnesio (Mg). Además de esto, la creatinina también se mide en la orina recogida en el último periodo de 24 horas antes de la extracción de sangre. La eliminación de creatinina (C_{cr}), usada como un índice de la tasa de filtración glomerular (GFR), se puede calcular a continuación como $C_{cr} = V_u \times U_{cr} / P_{cr}$, en la que V_u es la producción de orina de 24 horas; U_{cr} es la concentración de creatinina en la orina y P_{cr} es la concentración de creatinina en plasma. La medida de la creatinina en orina y plasma se realiza mediante el uso de los sistemas de química clínica VITROS 950 (Ortho-Clinical Diagnostics Inc., Johnson & Johnson, NJ) y Roche Hitachi Modular (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

25 Las ratas se someten a uno de los siguientes tratamientos i.v:

Vehículo: 0,5 ml de NaCl 150 mM.

30 Compuesto de referencia: por ejemplo, compuesto de referencia n.º 1, compuesto de referencia n.º 2 o compuesto de referencia n.º 3 (por ejemplo 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg/kg de peso corporal) o por ejemplo α -MSH (por ejemplo, 0,1, 0,2, 1,0 o 5,0 mg de hormona de estimulación de melanocitos α /kg de peso corporal) en 0,5 ml de NaCl 150 mM.

35 Compuesto de ensayo: por ejemplo 0,1, 0,2, 1,0 o 5 mg de compuesto de ensayo/kg de peso corporal en 0,5 ml de NaCl 150 mM. El tratamiento se proporciona 5 minutos antes de reperusión del riñón y posteriormente entre 6 y 24 horas más tarde.

Estadísticas

40 Los datos se presentan como media $\pm$ D.T.. Las comparaciones dentro del grupo se analizan con ensayo t Student para muestras relacionadas o dependientes. Las comparaciones entre grupos se realizan con análisis de varianza de una vía seguido de ensayo de Fisher de Diferencia Significativa Mínima. Las diferencias se consideran significativas al nivel de 0,05.

45 En lo sucesivo se describe un modelo para someter a ensayo los compuestos de la invención para un efecto de curación en artritis.

Ejemplo 11

50 Se usa en Ratas Lewis de ~150 g (n = 10 / grupo). En el día 0 se realiza sensibilización mediante inyección intradérmica de colágeno en la base de la cola (colágeno de tipo II / IFA). En los días 11, 14, 16, 18 y 21, se realiza la evaluación de las patas.

CRITERIOS DE VALORACIÓN: - EDEMA EN LA PATA

- PUNTUACIÓN CLÍNICA DE LA ARTICULACIÓN

55 - PESO CORPORAL

-

Dosificación del compuesto una vez al día de forma profiláctica (grupo b) o de forma terapéutica (grupo c) mediante sonda gástrica.

60 Los grupos para evaluación son:

a) Vehículo	tratamiento desde el Día 0
b) De forma profiláctica	tratamiento desde el Día 0
c) De forma terapéutica	tratamiento desde el Día 0

Como vehículo se usaron PEG200 al 20 %, Cremophor RH40 al 40 %, Labrasol al 25 % o Hidroxipropil- β -ciclodextrina al 30 %, basándose en estudios previos que mostraban que la formulación era bien tolerada y estaban asociados con exposición significativa a plasma en ratas.

Extracción de sangre y preparación de plasma

Día 4, 24 h después de la 0,25 ml de muestra de sangre, dosificación el Día 3:

Día 21, 24 h después de la 0,25 ml de muestra de sangre, dosificación el Día 20:

Día 21, 5 h después de la 0,25 ml de muestra de sangre, dosificación el Día 21:

5

Las muestras se almacenan a -80 °C hasta la medida de citoquinas.

Medida de TNF- α en plasma:

10 Con un ELISA (Biotrak, Amersham, Reino Unido).

Análisis estadísticos

15 Los resultados se presentan como media $\pm$ D.T.. Un ANOVA de dos vías para medidas repetidas se usa para someter a ensayo las diferencias entre grupos. En el caso de $P < 0,05$, las diferencias entre periodos correspondientes se evalúan con ensayos t para muestras no relacionadas o independientes con corrección de Bonferroni del nivel de significancia.

20 Ejemplo 12

Objetivos del estudio

Objetivos

- 25 - Determinar los efectos de hasta 32 días de tratamiento con compuestos de la invención e ingesta de alimentos, ingesta de agua y peso corporal en ratas Sprague-Dawley macho reproducidas de forma selectiva que presentan aumentos de la probabilidad de desarrollo de obesidad inducida por la dieta (DIO) y/o en ratas Zucker homocigotas.
- 30 - Determinar si el tratamiento repetido con compuestos de la invención altera la manipulación de la glucosa y la resistencia a la insulina examinadas mediante ensayo convencional de glucosa oral.
- Determinar si el tratamiento repetido con compuestos de la invención altera la composición corporal en DIO y/o en ratas Zucker homocigotas.
- Determinar si el tratamiento repetido con compuestos de la invención afecta a la inflamación del tejido adiposo tal como se evalúa con el índice medio de macrófagos infiltrantes.

35

Además de esto, el objetivo del estudio es tomar muestras del valor inicial final de la muestra de sangre del estudio para análisis de insulina, y otros marcadores bioquímicos relevantes.

Protocolo experimental

40

Animales

45 En los experimentos se usan ratas DIO y/o Zucker homocigotas. En las ratas DIO el experimento comienza cuando los animales han alcanzado una edad de 22 semanas y se les ha establecido una dieta con alto contenido de grasa desde la semana 3 a la semana 22 (dieta HF: Dieta con alto contenido de grasa (4,41 kcal/g - % de Energía: Carbohidrato 51,4 % de kcal, Grasa 31,8 % de kcal, Proteína 16,8 % de kcal; dieta n.º 12266B; Research Diets, New Jersey, USA).

50 Los experimentos con ratas Zucker homocigotas comienzan cuando las ratas han alcanzado una edad de 8 semanas.

Las ratas se alojan individualmente con un ciclo de luz normal en condiciones de temperatura controlada.

Clasificación al azar y Dosificación

55

Todos los animales se clasifican al azar de acuerdo con el peso corporal para participar en uno de los siguientes grupos de tratamiento con fármaco (n = 10).

Grupo de vehículo: Las ratas reciben una dosificación una vez al día o dos veces al día de Vehículo proporcionado ya sea por vía oral, por vía intravenosa o por vía subcutánea en la que el vehículo, la mayoría de los casos, es uno de los siguientes: PEG200 al 20 %, Cremophor RH40 al 40 %, Labrasol al 25 % o Hidroxipropil- β -ciclodextrina al 30 %.

Grupo de tratamiento: Las ratas reciben una dosificación una vez al día o dos veces al día de un compuesto de la invención proporcionado ya sea por vía oral, por vía intravenosa o por vía subcutánea a los niveles de dosis hasta 50 mg/kg por dosis.

Todos los compuestos se administran 3 horas antes de apagar las luces hasta durante 32 días.

Para todos los grupos, el experimento va precedido inmediatamente por un período de entrenamiento de 3 días con una sonda simulada diariamente para acostumbrar a los animales al procedimiento.

Los animales se clasificarán al azar en 6 grupos de tratamiento el día -3 basándose en el peso corporal.

Compuestos y Dosificación

Los compuestos de la invención (por ejemplo, el compuesto n.º 1 y el compuesto n.º 2) se disolverán una vez a la semana en vehículo (PEG200 al 20 %, Cremophor RH40 al 40 %, Labrasol al 25 % o Hidroxipropil- β -ciclodextrina al 30 %) y se administrarán a través de sonda oral, inyección intravenosa o inyección subcutánea (volumen hasta 5 ml/kg) una o dos veces al día.

El vehículo (PEG200 al 20 %, Cremophor RH40 al 40 %, Labrasol al 25 % o Hidroxipropil- β -ciclodextrina al 30 %) se preparará una vez a la semana y se administrarán a través de sonda oral, inyección intravenosa o inyección subcutánea (volumen hasta 5 ml/kg) una o dos veces al día.

Protocolo Experimental

Desde el día -3 de la dosificación hasta el final del experimento, el peso corporal y la ingesta de alimentos y agua durante 24 horas se registra diariamente o cada dos semanas.

Las muestras de sangre del valor inicial y terminal se recogen para medir glucosa, colesterol, insulina, triglicéridos y ácidos grasos libres.

El ensayo de tolerancia a glucosa oral se realizará sobre cualquiera de una base emparejada antes del tratamiento y después del tratamiento de dos semanas o como alternativa solamente después de un máximo de cuatro semanas de tratamiento. La composición del peso corporal en la terminación y, posteriormente, la histología/evaluación cuantitativa de macrófagos infiltrantes se realizará hacia el final del periodo de estudio (véase el procedimiento que sigue a continuación).

Ensayo de Tolerancia a Glucosa Oral (OGTT)

Las ratas se mantienen en ayunas a un 50 % de la ingesta normal, es decir, un 50 % del suministro normal de alimentos se ofrece a las 12/mediodía del día anterior en caso de que el ciclo de oscuridad comience a las 5 PM.

Los animales se dosifican con el compuesto PO en el punto de tiempo regular el día antes del OGTT. A la mañana siguiente a las 8 AM, los animales reciben la carga de glucosa oral de 2 g/kg de glucosa (500 mg/ml de glucosa). Las muestras de sangre venosa se toman en tubos heparinizados en puntos de tiempo -. 15, 0, 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos después de la administración oral de glucosa para medir glucosa e insulina. La carga de glucosa oral se administra mediante sonda a través de un tubo gástrico conectado a una jeringa que asegura una dosificación precisa. Después del OGTT, los animales se vuelven a alimentar y se dosifican con sus respectivos compuestos.

Toma de muestras de sangre y medidas de plasma

Las muestras de sangre del valor inicial y terminal (aproximadamente 0,4 ml de plasma procesado) se recogen en el día -3 antes del inicio de la dosificación y de nuevo a la terminación del estudio. Los animales se mantienen en ayunas a un 50 % de la ingesta normal antes del muestreo. Un 50% del alimento se ofrece a las 12/mediodía el día anterior. La sangre se recoge en tubos de muestra Vacutainer con sangre heparinizada para glucosa, colesterol, insulina, triglicéridos, y vacutainers con EDTA que contienen NaF al 1 % para ácidos grasos libres.

Las muestras para análisis de glucosa, triglicérido y colesterol en plasma recogidas durante el OGTT y al inicio/terminación se miden usando kits de ensayo enzimático convencionales. La insulina en plasma se mide por duplicado para cada punto de datos usando el ensayo basado en ELISA sensible. El plasma para medir FFA se analiza usando un kit Vako NEFA C.

Terminación

Después del sacrificio a la terminación del estudio, los compartimentos de tejido adiposo blanco del cuerpo se retiran y se pesan. El análisis de depósito de grasa incluye grasa blanca mesentérica, retroperitoneal, epidídimo, inguinal subcutánea. Por último, los compartimentos de grasa se fijan en paraformaldehído tamponado con formalina al 4 % (PFA) para análisis posteriores de inflamación de tejido (macrófagos infiltrantes) mediante uso de estereología.

Datos, informes, y evaluación estadística

La evaluación estadística de los datos se realiza usando análisis de varianza de una vía (ANOVA) con análisis post-hoc apropiado entre grupos de vehículo y tratamiento en casos en los que se establece significancia estadística ($p < 0,05$; Fisher).

Ejemplo 13

Cinética de plasma en ratas después de administración intravenosa y oral de los compuestos de la invención

Este estudio determinaba la farmacocinética intravenosa y la biodisponibilidad oral del compuesto 1 de la invención (véase la figura 1, estructura n.º 1), compuesto 2 de la invención (véase la figura 1, estructura n.º 19) y compuesto 3 de la invención (véase la figura 1, estructura n.º 53) después de administración a ratas Sprague Dawley a un nivel de dosis de 10 mg/kg.

Seis grupos de 3 ratas machos recibieron una sola administración intravenosa o una sola administración oral de los compuestos 1, 2 o 3 de la invención a un nivel de dosis de 10 mg/kg. Se obtuvieron muestras de sangre en diversos momentos después de la dosificación. Las muestras de plasma se analizaron para artículo del ensayo sin cambiar usando un método de LC-MS/MS adecuado. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de concentraciones en plasma individuales.

No se observaron efectos adversos después de la administración intravenosa u oral de los compuestos 1, 2 o 3 de la invención.

Después de la administración intravenosa del compuesto 1 de la invención, las concentraciones medias en plasma disminuyeron lentamente con una vida media terminal aparente media de 5,70 h. La eliminación sistémica del compuesto 1 de la invención era moderada y el volumen de distribución superaba el agua total del organismo lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos.

Después de la administración oral del compuesto 1 de la invención, la concentración máxima en plasma se observó a las 8 h después de la dosis. A partir de ese momento, las concentraciones medias en plasma disminuyeron lentamente con una vida media terminal aparente de 4,61 h. La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto n.º 1 era de un 34,8 %.

Después de la administración intravenosa del compuesto 3 de la invención, las concentraciones medias en plasma disminuyeron rápidamente con una vida media terminal aparente de 3,14 h. La eliminación sistémica del compuesto 3 era elevada y el volumen de distribución superaba el agua total del organismo lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos.

Después de la administración oral del compuesto 3 de la invención, la concentración máxima en plasma se observó a las 4 h después de la dosis. A partir de ese momento, las concentraciones medias en plasma disminuyeron rápidamente con una vida media terminal aparente de 3,30 h. La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 3 de la invención era de un 20,6 %.

Después de la administración intravenosa del compuesto 2 de la invención, las concentraciones medias en plasma disminuyeron rápidamente con una vida media terminal aparente de 3,25 h. La eliminación sistémica del compuesto 2 de la invención era elevada y el volumen de distribución superaba el agua total del organismo lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos.

Después de la administración oral del compuesto 2 de la invención, la concentración máxima en plasma se observó a las 2,5 h después de la dosis. A partir de ese momento, la concentración media en plasma disminuyó rápidamente con una vida media terminal aparente de 2,25 h. La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 2 de la invención era de un 3,20 %.

Método analítico

Las muestras de plasma se analizaron para concentraciones de los compuestos 1, 2 o 3 de la invención usando un método de LC-MS/MS adecuado.

Animales y cría

Dieciocho ratas Sprague Dawley macho, con edades de 8-9 semanas en el momento de la dosificación se obtuvieron en Charles River (Reino Unido) Limited.

Los animales se alojaron durante al menos 5 días en la unidad experimental antes de su uso en el estudio.

Durante el periodo de alojamiento antes del ensayo, los animales se alojaron de forma múltiple en jaulas adecuadas de polipropileno y acero inoxidable de Home Office. Durante los periodos del estudio, los animales se alojaron individualmente en fábulas de polipropileno y acero inoxidable con suelos elevados con malla de alambre.

A los animales se les proporciona dieta de laboratorio convencional (SDS Rat and Mouse Maintenance Diet N.º 1, Special Diet Services, Witham, Reino Unido) y agua del grifo a voluntad y la temperatura ambiente y la Omega se controlaron diariamente.

El aspecto y el comportamiento de los animales se controlaron al menos diariamente para evaluar cualquier reacción al tratamiento.

Preparación y administración de la dosis

Fase 1 y 4: la formulación del compuesto 1 para administración intravenosa y oral del compuesto 1 (27,15 mg) se disolvió en un volumen apropiado de polietilenglicol 200 (2,7 ml). A continuación, se añadió un volumen apropiado de agua estéril (10,8 ml) para conseguir una concentración diana de 2 mg/ml (peso final de la formulación: 13,4931 g).

Fase 2 y 5: la formulación del compuesto 3 para administración intravenosa y oral del compuesto 3 (27,83 mg) se disolvió en un volumen apropiado de polietilenglicol 200 (2,8 ml). A continuación, se añadió un volumen apropiado de agua estéril (11,2 ml) para conseguir una concentración diana de 2 mg/ml (peso final de la formulación: 13,81604 g).

Fase 3 y 6: la formulación del compuesto 2 para administración intravenosa y oral del compuesto 2 (27,69 mg) se disolvió en un volumen apropiado de polietilenglicol 200 (2,8 ml). A continuación, se añadió un volumen apropiado de agua estéril (11,2 ml) para conseguir una concentración diana de 2 mg/ml (peso final de la formulación: 13,72737 g).

Cada formulación de dosis se filtró usando una unidad de filtro de 0,22 µm (Millipore).

Cada una de las ratas macho recibieron cualquiera de una sola dosis intravenosa o una sola administración oral de cualquiera de los compuestos 1, 2 o 3 a un nivel de dosis de 10 mg/kg. La formulación se administró por vía oral a cada animal mediante sonda gástrica y se administró por vía intravenosa a cada animal a través de la vena de la cola. Las dos y se administró a un volumen de dosis de 5 ml/kg. Las formulaciones se administraron a cada animal de acuerdo con los detalles de la siguiente tabla:

Fase	Número del Animal	Artículo de ensayo	Ruta de Dosis	Nivel de Dosis	Volumen de la Dosis	Concentración de la Dosis
1	001M-003M	Compuesto 1	Intravenosa	10 mg/kg	5 ml/kg	2 mg/ml
2	004M-006M	Compuesto 3				
3	007M-009M	Compuesto 2	Intravenosa			
4	010M-012M	Compuesto 1	Oral			
5	013M-015M	Compuesto 3				
6	016M-018M	Compuesto 2				

El volumen de la dosis administrada se calculó de acuerdo con el peso corporal de cada animal en el día de administración de la dosis. El peso de la dosis administrada se registró.

La dosis real recibida por cada animal se presenta en el Apéndice 2.

Procedimiento Quirúrgico

Los animales se prepararon quirúrgicamente con una sola cánula femoral permanente. La cánula se truncó por vía subcutánea y se externalizó a través de la superficie ventral de la cola. La cánula se protegió con un manguito de cola metálica, cubriendo el sitio de salida, y un conjunto de muelles. Los animales devolvieron individualmente a las jaulas de alojamiento y el extremo libre de cada cánula se unió a una junta giratoria fijada sobre la jaula.

Los animales se trataron con Carprofeno (Zenecarp™, C-Vet VP, 50 mg/ml) a una dosificación de 5 mg/kg por vía subcutánea como una medicación previa antes de la cirugía y aproximadamente 24 h después de la cirugía.

Los animales fueron aprobados para entrar en el estudio sobre la base del examen clínico satisfactorio y el fin de aumento de peso corporal, después de un periodo de recuperación de al menos 5 días.

Toma de muestras de sangre

5 Las muestras de sangre (de aproximadamente 0,3 ml) se retiraron de la vena femoral de cada animal en tubos que contenían heparina de litio como anticoagulante.

Administración intravenosa

10 Las muestras de sangre se recogieron de 3 ratas en los siguientes momentos después de la administración de la dosis:

3, 6, 15, 45 min y 1,5, 2,5, 4, 6, 8, 24 h después de la dosis.

Administración oral

20 Las muestras de sangre se recogieron de 3 ratas en los siguientes momentos después de la administración de la dosis:

5, 15, 45 min y 1,5, 2,5, 4, 6, 8, 24 h después de la dosis.

Procesamiento de las muestras de sangre

25 Tan pronto como fue prácticamente posible, las muestras de sangre se centrifugaron a aproximadamente 1200 g a aproximadamente 4 °C durante 10 min. Las muestras de plasma se almacenaron congeladas a aproximadamente -20 °C antes del análisis de la concentración del artículo de ensayo.

Análisis de muestras de plasma

Preparación de patrones de calibración

35 Los compuestos 1, 2 y 3 se diluyeron en acetato amónico 5 mM. Las alícuotas de estas soluciones cuando se enriquecen con plasma de control proporcionaron un intervalo de concentraciones de plasma de aproximadamente 1-5000 ng/ml.

Patrones internos

40 El acetato de [1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il-metilenamino] guanidinio se usó como patrón interno (IS) para los compuestos 1, 2 y 3. El patrón interno se diluyó en acetato amónico 5 mM y se añadió a una concentración de plasma de aproximadamente 100 ng/ml.

Preparación y análisis de la muestra

45 Para cada lote, las muestras de calibración y control de calidad de replicado se prepararon con respecto a un intervalo de 1-15000 ng/ml para los compuestos 1, 2 y 3.

50 Las soluciones de dosis se diluyeron usando acetato amónico 5 mM para dar una concentración de plasma diana de aproximadamente 100 ng/ml. Una vez diluidas, las soluciones de dosis se prepararon como muestras de control de calidad.

Los patrones, muestras de control de calidad y de ensayo se prepararon, se extrajeron y se analizaron en lotes junto con la muestra del blanco recién preparada.

55 Las muestras de ensayo que dan como resultado una concentración determinada por debajo del patrón de calibración más bajo se informaron como < LLOQ.

Equipo analítico fundamental

60 Espectrómetro de masas (API4000), Applied Biosystems.
Bomba Micro HPLC y Desgasificador de Vacío (Serie 200), Perkin Elmer.
Automuestreador (HTS Pal), CTC Analytics.
Sistema de manipulación de datos (Versión 1.4 de Analyst), Applied Biosystems.
Sistema de gestión de información de laboratorio, Watson 7.0, Thermo Electron.
65 Columna analítica: Synergi Fusion, 20 x 2.0 mm I.D. 2 µm. (Phenomenex).
Columna de guarda: KrudKatcher, 0,5 µm, Phenomenex.

Parámetros fundamentales del espectrómetro de masas

Modo de Ionización: TurbolonSpray

Resolución de Q1: Unitario

Resolución de Q3: Unitario

Iones Monitorizados:

Compuesto	Q1 (M/Z)	Q3 (M/Z)	Polaridad	Tiempo de Permanencia (ms)
Compuesto 1	288,4	228,9	Positiva	75
Compuesto 3	332,3	272,9	Positiva	75
Compuesto 2	299,5	193,2	Positiva	75
Patrón interno	262,2	202,9	Positiva	75

5

Parámetros fundamentales de cromatografía

Fase Móvil A: Acetonitrilo al 100 %

Fase Móvil B: acetato amónico 10 mM + ácido fórmico al 0,1 %

Tiempo (min)	% de A
0,0	15
0,6	15
1,2	95
1,9	95
2,0	15
2,5	15

10 *Criterios de aceptación*

Los criterios de aceptación para el establecimiento de métodos fueron: un 75 % del agrupamiento de las muestras de calibración se deben calcular de nuevo hasta dentro de un 30 % de su concentración real y la exactitud y precisión del ensayo de las muestras de QC deberían estar dentro de un 100 ± 30 % y < 30 %, respectivamente.

15

Los criterios de aceptación para el análisis de la muestra fueron: un 75 % del agrupamiento de las muestras de calibración se deben calcular de nuevo hasta dentro de un 30 % de su concentración real y al menos un 66 % de las muestras de QC deben estar dentro de un 30 % de su concentración real.

20 *Análisis Farmacocinético*

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos 1, 2 y 3 se derivaron mediante análisis no compartimental non usando la versión 5.0.1 WinNonLin Pro (Pharsight 2005). Los siguientes parámetros se derivaron, cuando era apropiado, a partir de la concentración en plasma individual con respecto a los perfiles de tiempo:

25

C_0 La concentración teórica calculada mediante retro-extrapolación de las 2 concentraciones iniciales hasta el tiempo cero

$C_{m\acute{a}x}$ La concentración máxima observada.

$T_{m\acute{a}x}$ El tiempo para la aparición de la $C_{m\acute{a}x}$.

30

AUC_{0-t} El área bajo la concentración con respecto a la curva de tiempo desde el tiempo cero (calculada mediante la regla trapezoidal lineal) hasta el tiempo de muestreo para la última concentración mensurable.

$AUC_{0-\infty}$ El área bajo la concentración con respecto a la curva de tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito, calculada a partir de $AUC_{0-t} + C_{last}/\lambda_z$.

λ_z La constante de tasa terminal aparente.

35

$t_{1/2}$ La vida media terminal aparente, calculada a partir de $2/\lambda_z$.

CL La eliminación sistémica, calculada como Dosis/AUC.

V_{ss} El volumen de distribución aparente en el estado estacionario, calculado como $(AUMC/AUC) \times CL$ en la que AUMC es el área bajo la curva en el primer momento

MRT El tiempo medio de permanencia calculado como $AUMC/AUC_{0-\infty}$

MAT El tiempo medio de absorción calculado como MRT (oral)-MRT (intravenoso)
 % de F La biodisponibilidad oral absoluta calculada como $[AUC_{0-t} \text{ (oral)} / AUC_{0-t} \text{ (iv)}] \times 100$ basándose en los valores medios derivados después de administración oral e intravenosa.

5 El cálculo de λ_z y los valores correspondientes de $t_{1/2}$ se tuvo en cuenta. Para el cálculo se necesitan tres o más puntos dentro de la fase terminal para λ_z y $t_{1/2}$. Las siguientes variables adicionales se tabularon para ayudar en la identificación de cálculos potencialmente poco fiables de $t_{1/2}$ y AUC:

#pts El número de puntos de datos usados en el cálculo de λ

10 λ_z inferior El límite inferior en el tiempo para valores incluidos en el cálculo de λ_z

λ_z superior El límite superior en el tiempo para valores incluidos en el cálculo de λ_z

15 Periodo de λ_z calculado como $(\lambda_z \text{ superior} - \lambda_z \text{ inferior}) / t_{1/2}$. Los valores < 2 indicarán que λ_z y los cálculos correspondientes de λ_z son potencialmente poco fiables (Purves 1992)

% de extrap de AUC El porcentaje de $AUC_{0-\infty}$ que se debe a la extrapolación a partir de C_{last} hasta el infinito.

20 Los parámetros farmacocinéticos se informaron como media geométrica excepto T_{max} que se informó como la media. El coeficiente geométrico de variación se calculó como:

$\sqrt{\exp(SD_{ln}^2) - 1} \times 100$, en la que SD_{ln} es la desviación estándar de los datos naturales transformados de forma logarítmica.

25 Para todos los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se usaron tiempos de muestreo reales. La desviación del tiempo de muestra de sangre se resume en la Tabla 7. Las concentraciones en plasma que estaban por debajo del límite de cuantificación se tomaron como pero para el análisis farmacocinético.

30 Los valores de los datos se presentan con hasta tres dígitos significativos para números inferiores o iguales a 1000 y hasta el número entero más cercano para números superiores a 1000.
 Resultados

Dosis Administrada

35 Las administraciones de dosis se realizaron sin incidentes y no se observaron efectos adversos para ningún animal. La información de los pesos corporales del animal y la administración de la dosis se proporcionan en el Apéndice 2.

Bioanálisis

40 Las muestras de plasma para el estudio se extrajeron y se analizaron en lotes junto con las muestras de blanco recién preparadas, patrones de calibración y muestras para control de calidad.

Los datos de calibración y las muestras para control de calidad para los compuestos 1, 2 y 3 satisfacían los criterios de aceptación y los resultados se presentan en el Apéndice 1.

45 El lote de establecimiento del control de calidad para el compuesto 1 falló debido al remanente, pero esto se abordó antes el análisis de las muestras. La precisión y el sesgo globales de los controles de alta calidad estaba fuera de los criterios de aceptación pero cada lote satisfacía sus criterios de aceptación individuales.

50 Las muestras del estudio que daban como resultado una concentración determinada por debajo del patrón de calibración más bajo se informaron como $< LLOQ$.

Farmacocinética Después de Administración Intravenosa del compuesto 1 de la invención

55 Las concentraciones del compuesto 1 de la invención en plasma después de una sola administración intravenosa a un nivel de dosis de 10 mg/kg se muestran en la Tabla VII y se presentan en la Figura 5. Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla XIII.

60 Después de la administración intravenosa, la concentración media más elevada del compuesto 1 de la invención en plasma se observó a los 3 min después de la dosis con un valor medio de 2247 ng/ml. A partir de ese momento, la concentración media en plasma del compuesto 1 de la invención disminuyó con una vida media terminal aparente de 5,70 h.

65 Como promedio, la eliminación sistémica de plasma (CL) del compuesto 1 de la invención en plasma de ratas macho fue de 2709 ml/h/kg, que es aproximadamente un 82 % del flujo sanguíneo hepático en ratas (3312 ml/h/kg, Davies

1993). El volumen medio aparente de la distribución del compuesto 1 de la invención en ratas macho fue de 17521 ml/kg, que es notablemente superior al del agua corporal total en ratas (668 ml/kg, Davies 2003). El volumen de distribución grande sugiere que el compuesto 1 de la invención se distribuye ampliamente a los tejidos.

- 5 La variabilidad entre animales en exposición sistémica de ratas macho al compuesto 1 de la invención era baja (el coeficiente de variación (CV) de AUC_{0-t} era inferior a un 20 %).

Farmacocinética Después de Administración Intravenosa del compuesto 3 de la invención

- 10 Las concentraciones del compuesto 3 de la invención en plasma después de una sola administración intravenosa a un nivel de dosis de 10 mg/kg se muestran en la Tabla VIII y se presentan en la Figura 6. Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla XIV.

- 15 Después de la administración intravenosa, la concentración media más elevada del compuesto 3 de la invención en plasma se observó a los 3 min después de la dosis con un valor medio de 3170 ng/ml. A partir de ese momento, la concentración media en plasma del compuesto 3 de la invención disminuyó con una vida media terminal aparente de 3,14 h.

- 20 Como promedio, la eliminación sistémica de plasma (CL) del compuesto 3 de la invención en plasma en plasma de ratas macho fue de 4194 ml/h/kg, que es superior a la del flujo sanguíneo hepático en ratas (3312 ml/h/kg, Davies 1993). El volumen medio aparente de la distribución del compuesto 3 de la invención en ratas macho fue de 13361 ml/kg, que es notablemente superior al del agua corporal total en ratas (668 ml/kg, Davies 2003). El volumen de distribución grande sugiere que el compuesto 3 de la invención se distribuye ampliamente a los tejidos.

- 25 La variabilidad entre animales en exposición sistémica de ratas macho al compuesto 3 de la invención era baja (el coeficiente de variación (CV) de AUC_{0-t} era inferior a un 30 %).

Farmacocinética Después de Administración Intravenosa del compuesto 2 de la invención

- 30 Las concentraciones del compuesto 2 de la invención en plasma después de una sola administración intravenosa a un nivel de dosis de 10 mg/kg se muestran en la Tabla IX y se presentan en la Figura 7. Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla XV.

- 35 Después de la administración intravenosa, la concentración media más elevada del compuesto 2 de la invención en plasma se observó a los 3 min después de la dosis con un valor medio de 2353 ng/ml. A partir de ese momento, la concentración media en plasma del compuesto 2 de la invención disminuyó con una vida media terminal aparente de 3,25 h.

- 40 Como promedio, la eliminación sistémica de plasma (CL) del compuesto 2 de la invención en plasma en plasma de ratas macho fue de 5075 ml/h/kg, que es mayor de flujo sanguíneo hepático en ratas (3312 ml/h/kg, Davies 1993). El volumen medio aparente de la distribución del compuesto 2 de la invención en ratas macho fue de 18504 ml/kg, que es notablemente superior al del agua corporal total en ratas (668 ml/kg, Davies 2003). El volumen de distribución grande sugiere que el compuesto 2 de la invención se distribuye ampliamente a los tejidos.

- 45 La variabilidad entre animales en exposición sistémica de ratas macho al compuesto 2 de la invención era baja (el coeficiente de variación (CV) de AUC_{0-t} era inferior a un 30 %).

Farmacocinética Después de Administración Oral del compuesto 1 de la invención

- 50 Las concentraciones del compuesto 1 de la invención en plasma después de una sola administración oral a un nivel de dosis de 10 mg/kg se muestran en la Tabla X y se presentan en la Figura 8. Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla XVI.

- 55 Después de la administración oral del compuesto 1 de la invención a una dosis diana de 10 mg/kg, la concentración máxima observada en plasma del compuesto 1 de la invención se consiguió a las 8 h ($t_{m\acute{a}x}$) después de la dosis con un valor medio de 92,9 ng/ml. A partir de ese momento, las concentraciones medias en plasma del compuesto 1 de la invención disminuyeron con una vida media terminal aparente de 4,61 h. El tiempo medio de absorción (MAT) fue de 2,10 h, lo que sugiere que la absorción del compuesto 1 de la invención era muy completa en este momento.

- 60 La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 1 de la invención en ratas macho era de un 34,8 %.

Farmacocinética Después de Administración Oral del compuesto 3 de la invención

- 65 Las concentraciones del compuesto 3 de la invención en plasma después de una sola administración oral a un nivel de dosis de 10 mg/kg se muestran en la Tabla XI y se presentan en la Figura 9. Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla XVII.

Después de la administración oral del compuesto 3 de la invención a una dosis diana de 10 mg/kg, las concentraciones máximas en plasma del compuesto 3 de la invención se consiguieron a las 4 h ($t_{\text{máx}}$) después de la dosis con un valor medio de 92,5 ng/ml. A partir de ese momento, la concentración media en plasma del compuesto 3 de la invención disminuyeron con una vida media terminal aparente de 3,30 h. El tiempo medio de absorción (MAT) en ratas macho fue de 3,52 h, lo que sugiere que la absorción del compuesto 3 de la invención era muy completa en este momento.

La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 3 de la invención en ratas macho era de un 20,6 %.

Farmacocinética Después de Administración Oral del compuesto 2 de la invención

Las concentraciones del compuesto 2 de la invención en plasma después de una sola administración oral a un nivel de dosis de 10 mg/kg se muestran en la Tabla XII y se presentan en la Figura 10. Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla XVIII.

Después de la administración oral del compuesto 2 de la invención a una dosis diana de 10 mg/kg, las concentraciones máximas en plasma del compuesto 2 de la invención se consiguieron a las 2,5 h ($t_{\text{máx}}$) después de la dosis con un valor medio de 17,1 ng/ml. A partir de ese momento, la concentración media en plasma del compuesto 2 de la invención disminuyeron con una vida media terminal aparente de 2,25 h.

La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 2 de la invención en ratas era de un 3,20 %.

Conclusiones

El objetivo de este estudio era determinar la farmacocinética intravenosa y la biodisponibilidad oral de los compuestos 1, 2 y 3 de la invención después de administración a ratas Sprague Dawley a un nivel de dosis de 10 mg/kg.

No se observaron efectos adversos después de la administración intravenosa u oral de los compuestos 1, 2 y 3 de la invención.

Después de la administración intravenosa a 10 mg/kg, las concentraciones medias en plasma del compuesto 1 de la invención disminuyeron lentamente con una vida media terminal aparente media de 5,70 h. La eliminación sistémica del compuesto 1 de la invención era moderada y el volumen de distribución superaba el agua total del organismo lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos.

Después de la administración oral a una dosis diana de 10 mg/kg, la concentración máxima en plasma del compuesto 1 de la invención se observó a las 8 h después de la dosis. A partir de ese momento, las concentraciones medias en plasma disminuyeron lentamente con una vida media terminal aparente de 4,61 h. La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 1 de la invención era de un 34,8 %.

Después de la administración intravenosa a 10 mg/kg, las concentraciones medias en plasma del compuesto 3 de la invención disminuyeron rápidamente con una vida media terminal aparente media de 3,14 h. La eliminación sistémica del compuesto 3 de la invención era elevada y el volumen de distribución superaba el agua total del organismo lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos.

Después de la administración oral a una dosis diana de 10 mg/kg, la concentración máxima en plasma del compuesto 3 de la invención se observó a las 4 h después de la dosis. A partir de ese momento, las concentraciones medias en plasma disminuyeron rápidamente con una vida media terminal aparente de 3,30 h. La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 3 de la invención era de un 20,6 %.

Después de la administración intravenosa a 10 mg/kg, las concentraciones medias en plasma del compuesto 2 de la invención disminuyeron rápidamente con una vida media terminal aparente media de 3,25 h. La eliminación sistémica del compuesto 2 de la invención era elevada y el volumen de distribución superaba el agua total del organismo lo que sugiere una amplia distribución a los tejidos.

Después de la administración oral a una dosis diana de 10 mg/kg, la concentración máxima en plasma del compuesto 2 de la invención se observó a las 2,5 h después de la dosis. A partir de ese momento, la concentración media en plasma disminuyó rápidamente con una vida media terminal aparente de 2,25 h. La biodisponibilidad oral absoluta media del compuesto 2 de la invención era de un 3,20 %.

Tabla VII

Concentraciones en Plasma del compuesto 1 de la invención Después de una Sola Administración Intravenosa a Ratas Macho
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg

Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
001M 002M 003M	0,05	1460 1650 3630	2247	1202
001M 002M 003M	0,1	941 1220 1200	1120	156
001M 002M 003M	0,25	589 830 696	705	121
001M 002M 003M	0,75	441 332 402	392	55,2
001M 002M 003M	1,5	347 236 340	308	62,2
001M 002M 003M	2,5	239 202 259	233	28,9
001M 002M 003M	4	317 208 238	254	56,3
001M 002M 003M	6	140 172 168	160	17,4
001M 002M 003M	8	151 135 5,04	97,0	80,1
001M 002M 003M	24	13,2 16,8 30,7	20,2	9,24

Tabla VIII

Concentraciones en Plasma del compuesto 3 de la invención Después de una Sola Administración Intravenosa a Ratas Macho				
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg				
Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
004M 005M 006M	0,05	4040 2530 2940	3170	781
004M 005M 006M	0,1	978 1300 1030	1103	173
004M 005M 006M	0,25	481 904 954	780	260
004M 005M 006M	0,75	404 445 545	465	72,5
004M 005M 006M	1,5	274 327 403	335	64,8
004M 005M 006M	2,5	240 274 240	251	19,6

Concentraciones en Plasma del compuesto 3 de la invención Después de una Sola Administración Intravenosa a Ratas Macho				
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg				
Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
004M 005M 006M	4	179 225 171	192	29,1
004M 005M 006M	6	103 129 124	119	13,8
004M 005M 006M	8	< LLOQ 62,3 100	81,2	26,7
004M 005M 006M	24	3,08 < LLOQ 2,55	2,82	0,375
< LLOQ = < LLOQ < 2,50				

Tabla IX

Concentraciones en Plasma del compuesto 2 de la invención Después de una Sola Administración Intravenosa a Ratas Macho				
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg				
Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
007M 008M 009M	0,05	3150 1640 2270	2353	758
007M 008M 009M	0,1	1590 1020 1410	1340	291
007M 008M 009M	0,25	847 612 712	724	118
007M 008M 009M	0,75	264 237 334	278	50,1
007M 008M 009M	1,5	250 232 168	217	43,1
007M 008M 009M	2,5	195 183 194	191	6,66
007M 008M 009M	4	122 158 115	132	23,1
007M 008M 009M	6	83,9 116 58,1	86,0	29,0
007M 008M 009M	8	42,7 98,4 54,1	65,1	29,4
007M 008M 009M	24	< LLOQ 3,95 < LLOQ	3,95	N/D
< LLOQ = < LLOQ < 2,50				

Tabla X

Concentraciones en Plasma del compuesto 1 de la invención Después de una Sola Administración Oral a Ratas Macho				
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg				
Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
010M 011M 012M	0,08	**< LLOQ *< LLOQ 2,66	2,66	N/D
010M 011M 012M	0,25	6,53 5,92 9,43	7,29	1,88
010M 011M 012M	0,75	11,8 15,9 24,1	17,3	6,26
010M 011M 012M	1,5	20,5 52,1 44,6	39,1	16,5
010M 011M 012M	2,5	65,9 57,1 57,2	60,1	5,05
010M 011M 012M	4	102 79,4 89,4	90,3	11,3
010M 011M 012M	6	72,3 98,4 88,8	86,5	13,2
010M 011M 012M	8	68,8 104 106	92,9	20,9
010M 011M 012M	24	5,35 7,50 10,2	7,68	2,43
*< LLOQ = < LLOQ < 5,0 (muestra diluida 2 veces)				
**< LLOQ = < LLOQ < 25 (muestra diluida 10 veces)				

Tabla XI

Concentraciones en Plasma del compuesto 3 de la invención Después de una Sola Administración Oral a Ratas Macho				
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg				
Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
013M 014M 015M	0,08	< LLOQ < LLOQ 2,53	2,53	N/D
013M 014M 015M	0,25	14,7 14,1 32,8	20,5	10,6
013M 014M 015M	0,75	29,1 26,6 36,6	30,8	5,20
013M 014M 015M	1,5	61,4 19,2 37,0	39,2	21,2
013M 014M 015M	2,5	82,5 37,2 68,4	62,7	23,2

Concentraciones en Plasma del compuesto 3 de la invención Después de una Sola Administración Oral a Ratas Macho				
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg				
Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
013M 014M 015M	4	112 *33,4 132	92,5	52,1
013M 014M 015M	6	70,4 85,5 84,5	80,1	8,44
013M 014M 015M	8	50,1 76,1 56,2	60,8	13,6
013M 014M 015M	24	< LLOQ < LLOQ < LLOQ	< LLOQ	N/D
< LLOQ = < LLOQ < 2,50				
* = Resultado incongruente, Resultado confirmado por nuevo ensayo				

Tabla XII

Concentraciones en Plasma del compuesto 2 de la invención Después de una Sola Administración Oral a Ratas Macho				
Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg				
Número del Animal	Punto Temporal (h)	Concentración de la Muestra (ng/ml)	Concentración Media (ng/ml)	D.T.
016M 017M 018M	0,05	< LLOQ < LLOQ 4,68	4,68	N/D
016M 017M 018M	0,25	9,11 9,01 58,4*	25,5	28,5
016M 017M 018M	0,75	9,02 10,4 22,4	13,9	7,36
016M 017M 018M	1,5	9,56 9,84 17,4	12,3	4,45
016M 017M 018M	2,5	16,5 18,8 16,1	17,1	1,46
016M 017M 018M	4	12,6 4,79 6,35	7,91	4,13
016M 017M 018M	6	2,76 3,74 4,94	3,81	1,09
016M 017M 018M	8	< LLOQ < LLOQ < LLOQ	< LLOQ	N/D
016M 017M 018M	24	< LLOQ < LLOQ < LLOQ	< LLOQ	N/D
< LLOQ = < LLOQ < 2,50				
* = Muestra sometida a nuevo ensayo debido al resultado incongruente. El nuevo ensayo estaba adentro de un 20 % del valor original, valor medio informado.				

Tabla XIII

Cálculos de Parámetro Farmacocinético de Concentraciones en Plasma del compuesto 1 de la invención Después de Administración Intravenosa Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg							
Número del Animal	C ₀ (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	T _{1/2} (h)	CL (ml/h/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT (h)
001M	4069	3662	3755	4,87	2709	15606	5,76
002M	2729	3262	3394	5,44	2991	19225	6,43
003M	5834	3867	4177	7,00	2454	17928	7,31
Media geométrica	4016	3588	3762	5,70	2709	17521	6,47
Media geométrica del CV (%)	39,4	8,70	10,4	18,8	9,91	10,6	11,9
Media Aritmética	4210	3597	3775	5,77	2718	17586	6,50
D.T. de la Media	1557	308	392	1,10	268	1834	0,774
Aritmética	37,0	8,55	10,4	19,1	9,87	10,4	11,9
CV (%)	4069	3662	3755	5,44	2709	17928	6,43
Mediana							

Una concentración anómala de 5,04 ng/ml a las 8 h después de la dosis para el animal 003M se excluyó del análisis

5

Tabla XIV

Cálculos de Parámetro Farmacocinético de Concentraciones en Plasma del compuesto 3 de la invención Después de Administración Intravenosa Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg							
Número del Animal	C ₀ (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	CL (ml/h/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT (h)
004M	9463	1896	1911	346	5418	13694	2,53
005M	4924	2258	2504	2,74	4095	13225	3,23
006M	5516	3082	3094	3,26	3325	13169	3,96
Media geométrica	6358	2363	2456	3,14	4194	13361	3,19
Media geométrica del CV (%)	36,0	25,0	24,5	12,0	24,9	2,14	22,8
Media Aritmética	6634	2412	2503	3,15	4279	13363	3,24
D.T. de la Media	2467	608	592	0,368	1059	288	0,717
Aritmética	37,2	25,2	23,6	11,7	24,7	2,15	22,1
CV (%)	5516	2258	2504	3,26	4095	13225	3,23
Mediana							

Tabla XV

Cálculos de Parámetro Farmacocinético de Concentraciones en Plasma del compuesto 2 de la invención Después de Administración Intravenosa Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg							
Número del Animal	C ₀ (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	CL (ml/h/kg)	V _{ss} (ml/kg)	MRT (h)
007M	4747	1701	1868	2,718	5427	15408	2,84
005M	2637	2445	2468	3,8896	4133	20008	4,84
006M	3021	1497	1751	3,2509	5827	20551	3,53
Media geométrica	3356	1840	2006	3,25	5075	18504	3,65
Media geométrica del CV (%)	31,5	25,9	18,4	18,1	18,3	16,0	27,3
Media Aritmética	3468	1881	2029	3,29	5129	18656	3,74
D.T. de la Media	1124	499	385	0,59	886	2826	1,02
Aritmética	32,4	26,5	19,0	17,9	17,3	15,1	27,2
CV (%)	3021	1701	1868	3,25	5427	20008	3,53
Mediana							

Tabla XVI

Cálculos de Parámetro Farmacocinético de Concentraciones en Plasma del compuesto 1 de la invención Después de Administración Oral Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg							
--	--	--	--	--	--	--	--

Número del Animal	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	MAT (h)
010M	102	4,00	1094	1129	4,61	7,86	2,10
011M	104	7,98	1460	NC	NC	NC	NC
012M	106	7,97	1497	NC	NC	NC	NC
Media geométrica							
Media geométrica del CV (%)	104	6,34	1337	NC	NC	NC	NC
	1,92	NC	17,6	NC	NC	NC	NC
Media Aritmética	104	6,65	1350	NC	NC	NC	NC
D.T. de la Media	2,00	2,29	223	NC	NC	NC	NC
Aritmética	1,92	34,5	16,5	NC	NC	NC	NC
CV (%)	104	7,97	1460	NC	NC	NC	NC
Mediana							

NC = no calculado; una fase monoexponencial terminal no se pudo identificar sin ambigüedad

Tabla XVII

Cálculos de Parámetro Farmacocinético de Concentraciones en Plasma del compuesto 3 de la invención Después de Administración Oral Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg							
Número del Animal	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	MAT (h)
013M	112	4,00	565	812	3,42	6,84	4,32
014M	85,5	6,00	386	NC	NC	NC	NC
015M	132	4,02	605	863	3,19	6,82	2,86
Media geométrica							
Media geométrica del CV (%)	108	4,59	509	837	3,30	6,83	3,52
	22,2	NC	24,6	4,31	4,91	0,195	29,6
Media Aritmética	110	4,67	518	838	3,30	6,83	3,59
D.T. de la Media	23,3	1,15	117	36,1	0,162	0,0133	1,03
Aritmética	21,2	24,6	22,5	4,31	4,91	0,195	28,6
CV (%)	112	4,02	565	838	3,30	6,83	3,59
Mediana							

NC = no calculado; una fase monoexponencial terminal no se pudo identificar sin ambigüedad

Tabla XVIII

Cálculos de Parámetro Farmacocinético de Concentraciones en Plasma del compuesto 2 de la invención Después de Administración Oral Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg							
Número del Animal	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	AUC _{0-t} (ng.h/ml)	AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	MAT (h)
016M	16,5	2,50	62,6	NC	NC	NC	NC
017M	18,8	2,50	54,0	NC	NC	NC	NC
018M	58,4	0,250	85,6	102	2,25	3,06	0,465
Media geométrica							
Media geométrica del CV (%)	26,3	1,16	66,1	NC	2,25	3,06	NC
	78,8	NC	23,9	NC	NC	NC	NC
Media Aritmética	31,2	1,75	67,4	NC	NC	NC	NC
D.T. de la Media	23,6	1,30	16,3	NC	NC	NC	NC
Aritmética	75,4	74,2	24,2	NC	NC	NC	NC
CV (%)	18,8	2,50	62,6	NC	NC	NC	NC
Mediana							

NC = no calculado; una fase monoexponencial terminal no se pudo identificar sin ambigüedad

5 Apéndice 1 Calibración y Resultados de Control de Calidad para el Método Analítico para la Determinación del compuesto 1, 2 y 3 de las Concentraciones de la invención

10 Resultados de la Muestra de Calibración para el compuesto 1 de la invención

Lote	BAJO	MED	ELEVADO
------	------	-----	---------

ES 2 571 253 T3

	2,5 ng/ml	100 ng/ml	4000 ng/ml
2	*3,33	78,7	*2690
	2,65	76,6	2900
	*1,71	72,4	2870
3	*3,61	72,9	*2660
	2,60	76,4	2800
	2,73	73,1	*2580
Media	2,77	75,0	2750
D.T.	0,661	2,57	126
CV (%)	23,9	3,4	4,6
Precisión (%)	110,8	75,0	68,8
Sesgo (%)	10,8	-25,0	-31,3
N	6	6	
* = Fuera de los criterios de aceptación (100 ± 20 %), Incluidos en los cálculos estadísticos			

Apéndice 1 Calibración y Resultados de Control de Calidad para el Método Analítico para (continuación) la Determinación del compuesto 1, 2 y 3 de las Concentraciones de la invención

5 Resultados de la Muestra de Calibración para el compuesto 3 de la invención

Lote	BAJO	MED	ELEVADO
	2,5 ng/ml	100 ng/ml	4000 ng/ml
1	2,62	99,4	4080
	2,39	109	3940
	2,26	99,9	4020
	2,18	102	3800
	2,22	103	3860
	2,05	97,0	4030
2	*3,95	120	4200
	*3,57	111	4710
	2,68	98,9	4280
3	2,85	111	4100
	2,04	110	4510
	2,57	103	4560
Media	2,62	105	4170
D.T.	0,598	6,82	288
CV (%)	22,8	6,5	6,9
Precisión (%)	104,8	105,0	104,3
Sesgo (%)	4,8	5,0	4,3
N	12	12	12
* = Fuera de los criterios de aceptación (100 ± 20 %), Incluidos en los cálculos estadísticos			

Apéndice 1 Calibración y Resultados de Control de Calidad para el Método Analítico para (continuación) la Determinación del compuesto 1, 2 y 3 de las Concentraciones de la invención

10

Resultados de la Muestra de Calibración para el compuesto 2 de la invención

Lote	BAJO	MED	ELEVADO
	2,5 ng/ml	100 ng/ml	4000 ng/ml
1	2,30	98,6	3550
	2,09	99,0	3710
	2,22	108	3580

Lote	BAJO	MED	ELEVADO
	2,5 ng/ml	100 ng/ml	4000 ng/ml
	2,34	105	3670
	2,12	109	3440
	2,25	99,6	3560
2	3,02	129	3490
	*3,51	116	3840
	1,90	101	3600
3	2,85	108	3350
	2,62	114	3850
	2,11	110	3550
Media	2,44	108	3600
D.T.	0,469	8,76	149
CV (%)	19,2	8,1	4,1
Precisión (%)	97,6	108,0	90,0
Sesgo (%)	-2,4	8,0	-10,0
N	12	12	12
* = Fuera de los criterios de aceptación (100 ± 20 %), Incluidos en los cálculos estadísticos			

Apéndice 1 Calibración y Resultados de Control de Calidad para el Método Analítico para (continuación) la Determinación del compuesto 1, 2 y 3 de las Concentraciones de la invención

5 Resultados de la Muestra de Calibración para el compuesto 1 de la invención

Replicado	Pre-Filtración 100 ng/ml	Post-Filtración 100 ng/ml	Post-Dosis 100 ng/ml
1	98,2	88,2	88,2
2	85,9	96,1	86,2
2	95,8	94,9	89,9
Media	93,3	93,1	88,1
D.T.	6,52	4,26	1,85
CV (%)	7,0	4,6	2,1
Sesgo (%)	-6,7	-6,9	-11,9
N	3	3	3

Resultados del Control de Calidad para el compuesto 3 de la invención

Replicado	Pre-Filtración 100 ng/ml	Post-Filtración 100 ng/ml	Post-Dosis 100 ng/ml
1	86,9	92,6	90,2
2	89,0	100	85,7
2	91,4	75,4	83,2
Media	89,1	89,3	86,4
D.T.	2,25	12,6	3,55
CV (%)	2,5	14,1	4,1
Sesgo (%)	-10,9	-10,7	-13,6
N	3	3	3

Resultados del Control de Calidad para el compuesto 2 de la invención

Replicado	Pre-Filtración 100 ng/ml	Post-Filtración 100 ng/ml	Post-Dosis 100 ng/ml
1	83,7	77,1	81,9
2	89,9	68,3	82,8
2	133	72,4	84,4
Media D.T.	102 26,9	72,6 4,40	83,0 1,27
CV (%)	26,3	6,1	1,5
Sesgo (%)	2,2	-27,4	-17,0
N	3	3	3

Apéndice 2 Resumen de Dosificación de Animal Individual

5

Administración Intravenosa del compuesto 1 de la invención Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg

N.º del Animal	Peso Corporal del Animal (g)	Peso de la Dosis Administrada (g)	Concentración de la Dosis (mg/g)	mg	mg/kg
001M	303	1,5317	2,012	3,082	10,171
002M	286	1,4428		2,903	10,150
003M	280	1,4266		2,870	10,251

Administración Intravenosa del compuesto 3 de la invención Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg

10

N.º del Animal	Peso Corporal del Animal (g)	Peso de la Dosis Administrada (g)	Concentración de la Dosis (mg/g)	mg	mg/kg
004M	292	1,5012	2,014	3,023	10,354
005M	301	1,5325		3,086	10,254
006M	305	1,5580		3,138	10,288

Administración Intravenosa del compuesto 2 de la invención Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg

N.º del Animal	Peso Corporal del Animal (g)	Peso de la Dosis Administrada (g)	Concentración de la Dosis (mg/g)	mg	mg/kg
007M	296	1,4882	2,017	3,002	10,141
008M	304	1,5372		3,101	10,199
009M	281	1,4211		2,866	10,201

15

Administración Oral del compuesto 1 de la invención Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg

N.º del Animal	Peso Corporal del Animal (g)	Peso de la Dosis Administrada (g)	Concentración de la Dosis (mg/g)	mg	mg/kg
010M	297	1,5314	2,012	3,081	10,374
011M	287	1,4933		3,004	10,469
012M	305	1,5801		3,179	10,423

Administración Oral del compuesto 3 de la invención Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg

N.º del Animal	Peso Corporal del Animal (g)	Peso de la Dosis Administrada (g)	Concentración de la Dosis (mg/g)	mg	mg/kg
----------------	------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----	-------

N.º del Animal	Peso Corporal del Animal (g)	Peso de la Dosis Administrada (g)	Concentración de la Dosis (mg/g)	mg	mg/kg
013M	314	1,6165	2,014	3,256	10,368
014M	264	1,3735		2,766	10,478
015M	297	1,5181		3,057	10,294

Administración Oral del compuesto 2 de la invención Nivel de Dosis Diana: 10 mg/kg

N.º del Animal	Peso Corporal del Animal (g)	Peso de la Dosis Administrada (g)	Concentración de la Dosis (mg/g)	mg	mg/kg
016M	283	1,4694	2,017	2,964	10,473
017M	275	1,4368		2,898	10,538
018M	237	1,2320		2,485	10,485

5 Ejemplo 14

Las ratas Sprague-Dawley Macho (ManiFeedWin) de aproximadamente 7 semanas de edad (~180 g) se mantendrán ciclo de L/O de 12/12 y en habitaciones con temperatura y humedad controladas. Se permite que los animales tengan un período de aclimatación de una semana en jaulas individuales montadas con comederos que contienen alimento en polvo y agua del grifo. Durante el período de aclimatación, la rata se manipulan diariamente para acostumbrarlas al procedimiento de sonda po.

Los animales se clasifican al azar en grupos emparejados por peso antes de la dosificación. Cada animal se puede dosificar hasta 4 veces con un periodo de descanso del fármaco de 7 días.

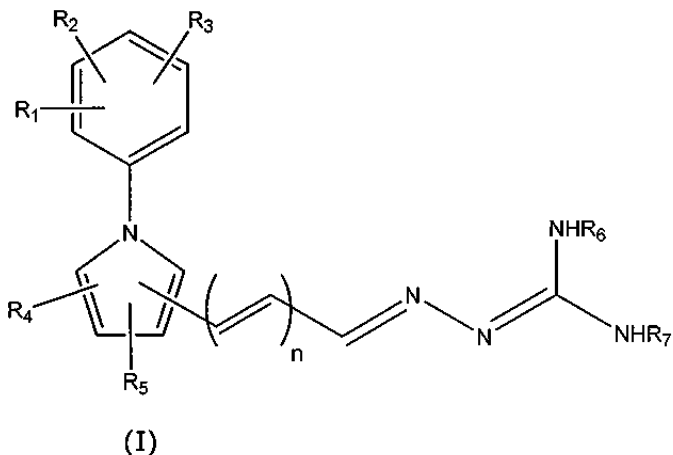
Después de cada dosificación, la ingesta de comida, y agua y la actividad locomotora se controlarán en una base repetida de 1, 2, 4, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosificación.

20 *Compuestos y Dosificación*

Los compuestos de la invención (por ejemplo, el compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3) se disolverán una vez a la semana en vehículo (PEG200 al 20 %, Cremophor RH40 al 40 %, Labrasol al 25 % o Hidroxipropil-β-ciclodextrina al 30 %) y se administrarán a través de sonda oral, inyección intravenosa o inyección subcutánea (volumen hasta 5 ml/kg) una o dos veces al día. El vehículo (PEG200 al 20 %, Cremophor RH40 al 40 %, Labrasol al 25 % o Hidroxipropil-β-ciclodextrina al 30 %) se prepararán una vez a la semana y se administrarán a través de sonda oral, inyección intravenosa o inyección subcutánea (volumen hasta 5 ml/kg) una o dos veces al día.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



incluyendo formas tautoméricas del mismo,
en la que

n es 1, 2 o 3;

cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcadieno C_{4-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenoilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, formilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilamino opcionalmente sustituido, arilsulfonilamino, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilamino opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilamino, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heterocicliloxi opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido, heterociclilamino opcionalmente sustituido, heterociclilsulfonilamino, amino, mono- y di(alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-6} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-6} , mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -carbonilamino, ciano, guanidino, carbamido, alcanilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, nitro, alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno,

en los que cualquier alquilo C_{1-6} unido a nitrógeno está opcionalmente sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , amino, mono- y di(alquil C_{1-6})amino, carboxi, alquilcarbonilamino C_{1-6} , halógeno, alquiltio C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonil-amino o guanidino;

cada R_6 y R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcadieno C_{4-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcocarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo y mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; o R_6 y R_7 en conjunto pueden formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco o seis miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alcadieno C_{4-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenoilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, formilo, amino, mono- y di(alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, amino- C_{1-6} -alquilaminocarbonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, alquilcarbonilamino C_{1-6} , amino-alquil C_{1-6} -carbonilamino, mono- y di(alquil C_{1-6})amino-alquilcarbonilamino C_{1-6} , ciano, carbamido, alcanilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, mono- y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, nitro, alquiltio C_{1-6} opcionalmente sustituido y halógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, amino, ciano, nitro y halógeno.

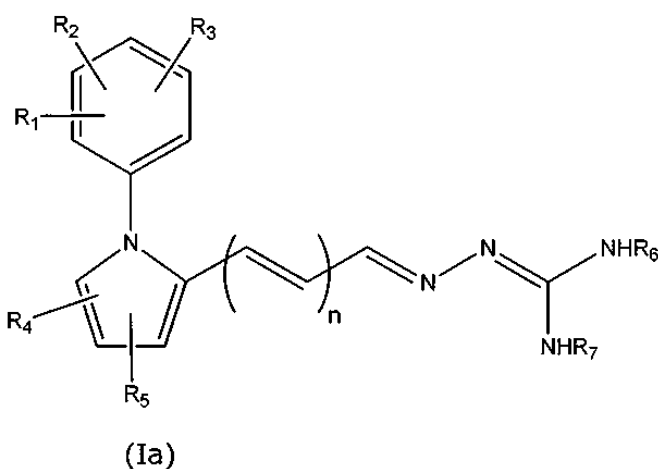
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que tanto R_6 como R_7 son hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno y R_3 es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_3 está situado en la posición 2.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_3 está situado en la posición 4.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en las que dicho compuesto tiene la estructura mostrada en la fórmula general (Ia)



y en la que n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que n es 1.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso como un medicamento.

12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de obesidad.

13. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de resistencia a la insulina.

14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus.

15. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de una afección inflamatoria.

Ejemplos de derivados de fenil pirrol aminoguanidina de la invención

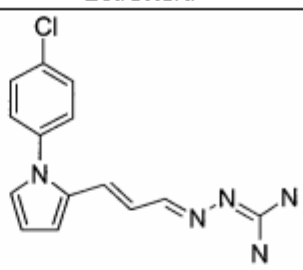
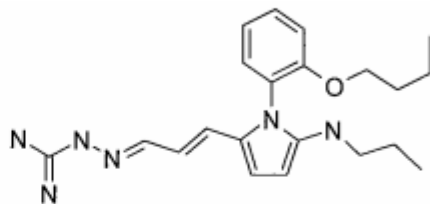
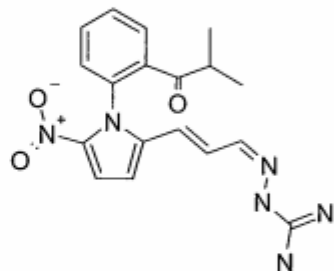
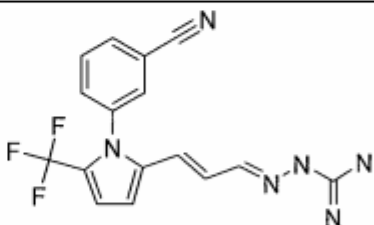
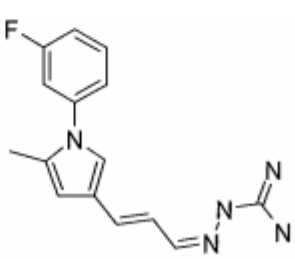
N.º	Nombre	Estructura
1	{3-[1-(4-Cloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
2	{3-[1-(2-butoxi-fenil)-5-propilamino-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
3	1-(2-{2-[3-imino-N-(guanidino)-propenil]-5-nitro-pirrol-1-il}-fenil)-2-metil-propan-1-ona	
4	{3-[1-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
5	{3-[1-(3-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

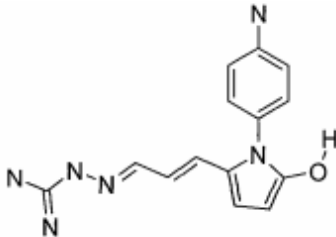
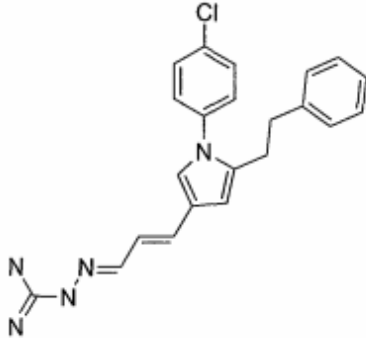
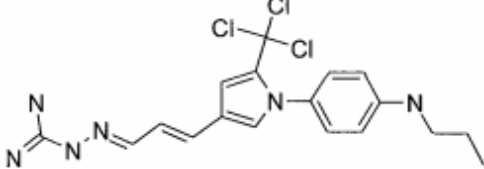
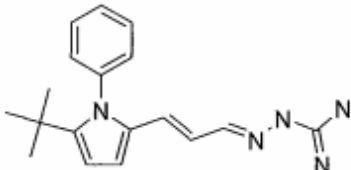
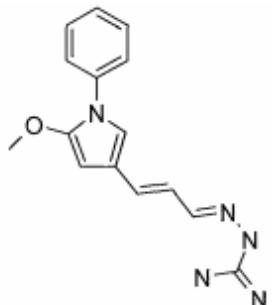
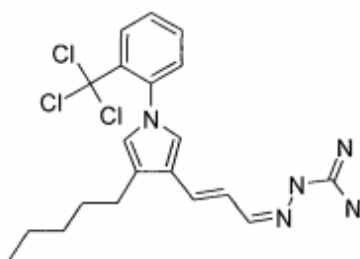
6	{3-[1-(4-amino-fenil)-5-hidroxi-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
7	{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-fenetil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
8	{3-[1-(4-propilamino-fenil)-5-triclorometil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
9	{3-[1-(fenil)-5-terc-butil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
10	{3-[1-(fenil)-5-metoxi-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
11	{3-[1-(2-triclorometil-fenil)-4-pentil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

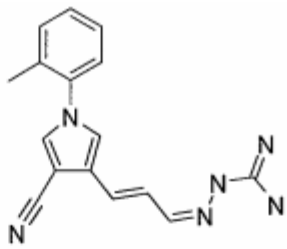
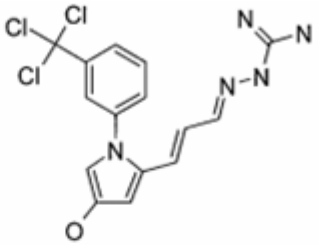
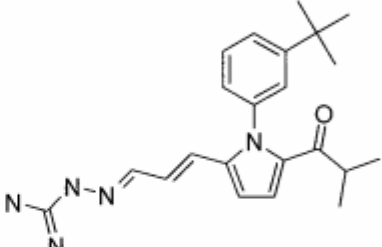
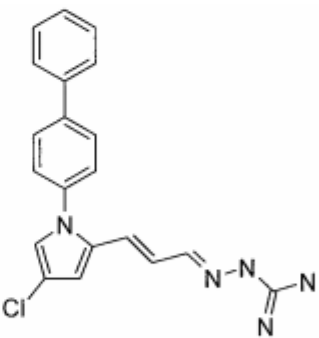
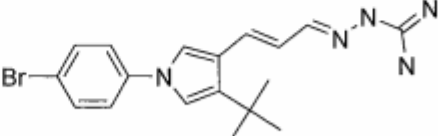
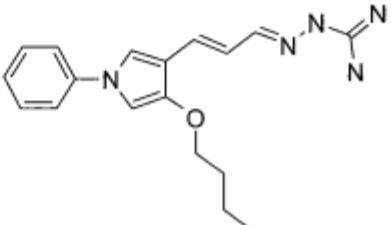
12	{3-[1-(2-metil-fenil)-4-ciano-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
13	{3-[1-(3-triclorometil-fenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
14	N-{3-[1-(3-terc-Butil-fenil)-5-isobutiril-1H-pirrol-2-il]-alilidenamino}-guanidina	
15	{3-[1-(4-fenil-fenil)-4-cloro-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
16	{3-[1-(4-bromo-fenil)-4-terc-butil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
17	{3-[1-(fenil)-4-butoxi-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

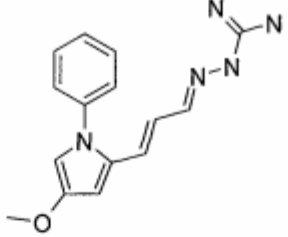
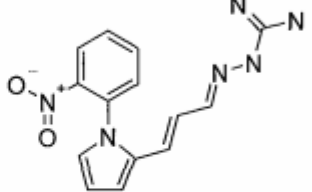
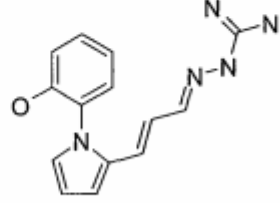
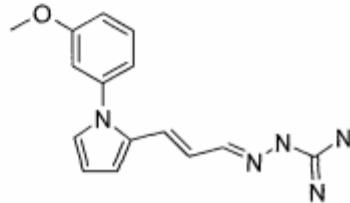
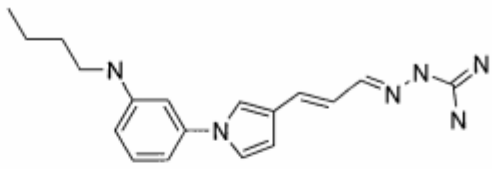
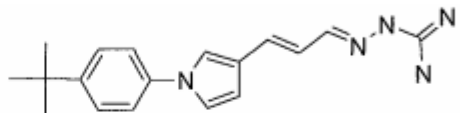
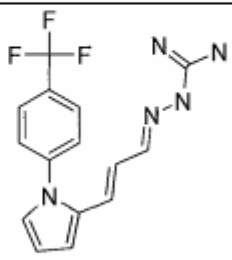
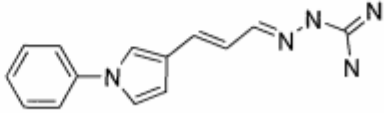
18	{3-[1-(fenil)-4-metoxi-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
19	{3-[1-(2-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
20	{3-[1-(2-hidroxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
21	{3-[1-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
22	{3-[1-(3-butilamino-fenil)-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
23	{3-[1-(4-terc-butil-fenil)-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
24	{3-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
25	{3-[1-(fenil)-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

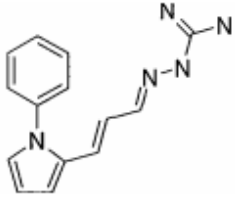
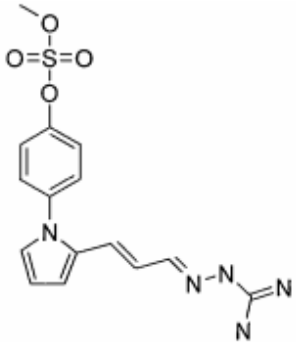
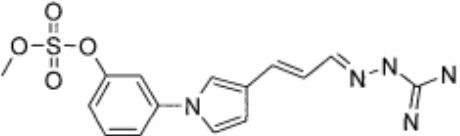
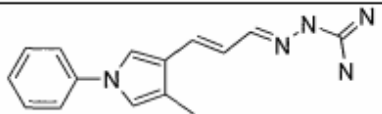
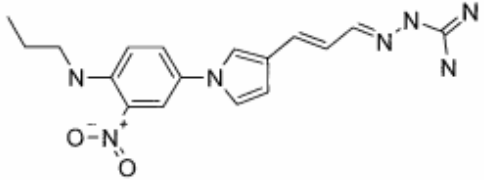
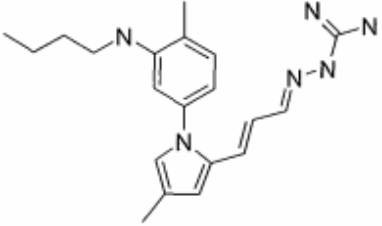
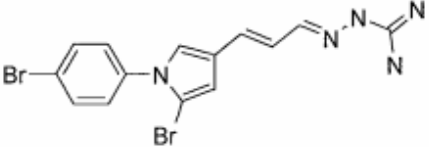
26	{3-[1-(fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
27	{3-[1-(4-bromo-fenil)-4-terc-butil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
28	éster de metilo del éster de 3-{3-[3-imino-N-(guanidino)-propenil]-pirrol-1-il}-fenilo del ácido sulfúrico	
29	{3-[1-(fenil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
30	{3-[1-(3-nitro-4-butilamino-fenil)-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
31	{3-[1-(3-butilamino-4-metil-fenil)-4-metil-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
32	{3-[1-(4-bromo-fenil)-5-bromo-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

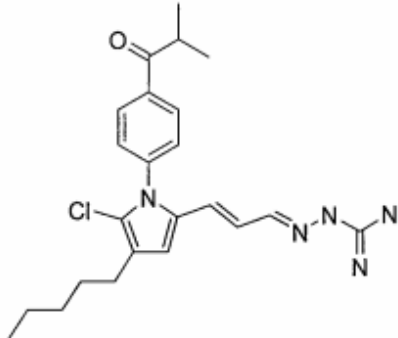
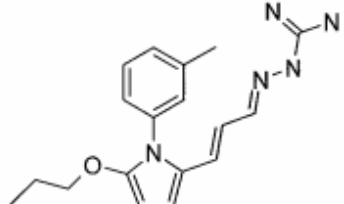
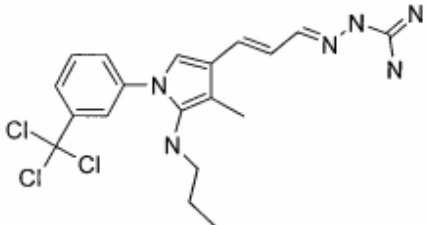
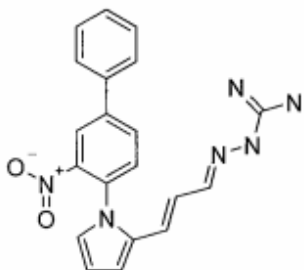
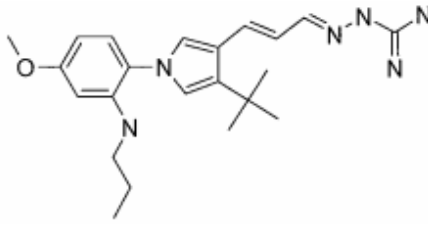
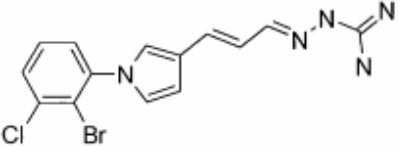
33	{3-[1-(4-isobutiril-fenil)-4-pentil-5-cloro-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
34	{3-[1-(3-metil-fenil)-5-propoxi-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
35	{3-[1-(3-triclorometil-fenil)-4-metil-5-propilamino-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
36	{3-[1-(2-nitro-4-fenil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
37	{3-[1-(2-propilamino-4-metoxi-fenil)-4-terc-butil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
38	{3-[1-(2-bromo-3-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

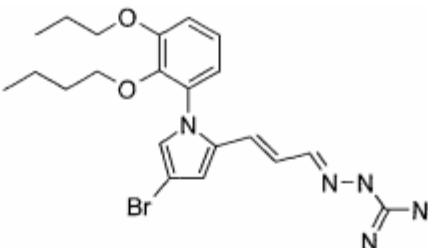
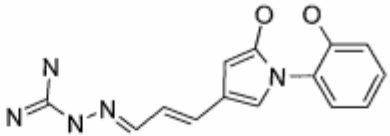
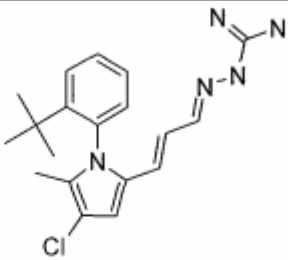
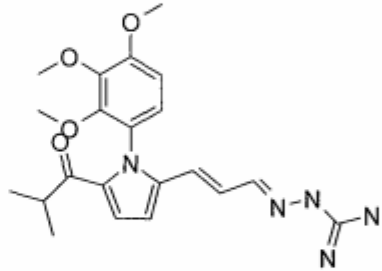
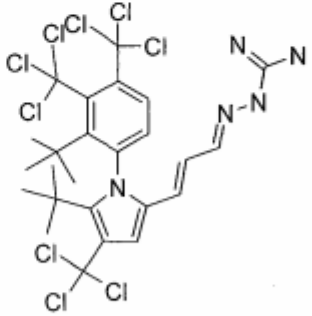
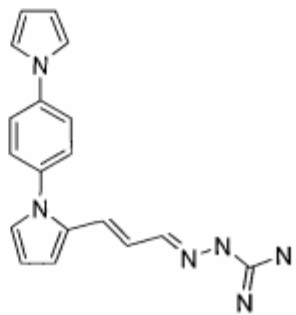
39	{3-[1-(2-butoxi-3-propoxi-fenil)-4-bromo-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
40	{3-[1-(2-hidroxi-fenil)-5-hidroxi-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
41	{3-[1-(2-terc-butil-fenil)-4-cloro-5-metil-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
42	{3-[1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-5-isobutiril-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
43	{3-[1-(2-terc-butil-3,4-bis-triclorometil-fenil)-4-triclorometil-5-terc-butil-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
44	{3-[1-(4-pirrolil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

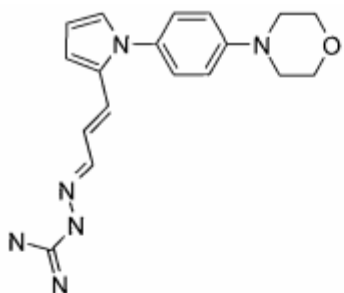
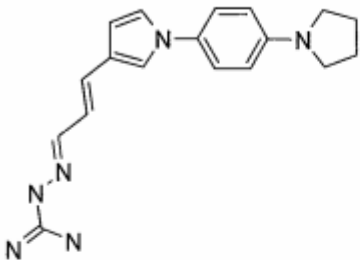
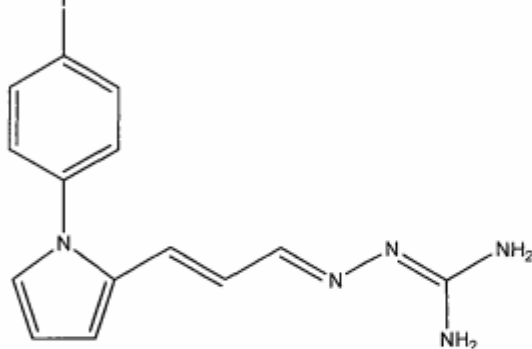
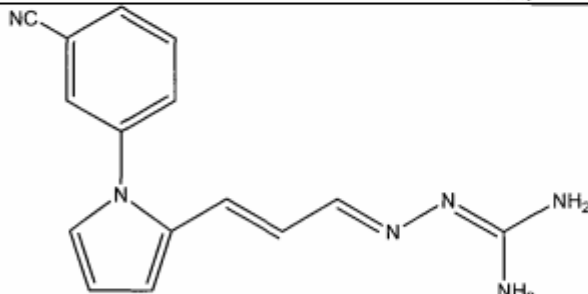
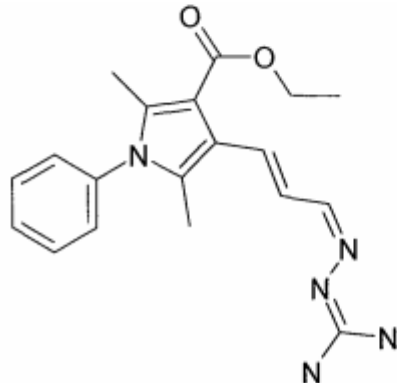
45	{3-[1-(4-morfolino-fenil)-1 H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
46	{3-[1-(4-pirrolidino-fenil)-1 H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	
47	{3-[1(4-yodo-fenil)-1 H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
48	{3-[1(3-ciano-fenil)-1 H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
49	{3-[1 -(fenil)-2,5-dimetil-4-etoxycarbonil-1 H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

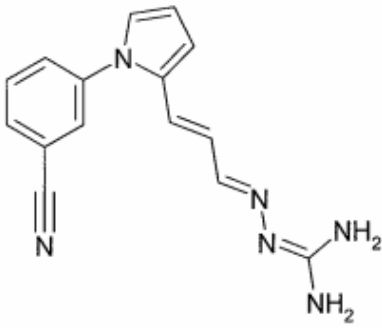
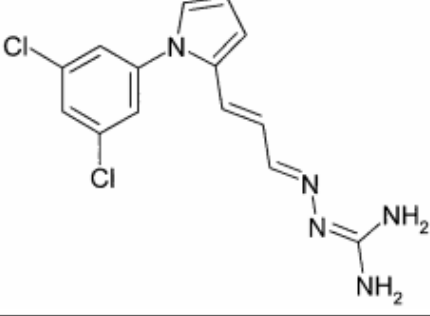
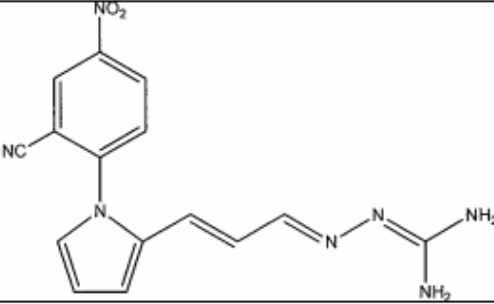
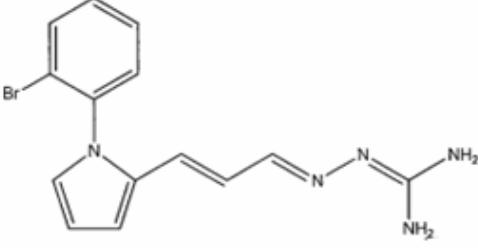
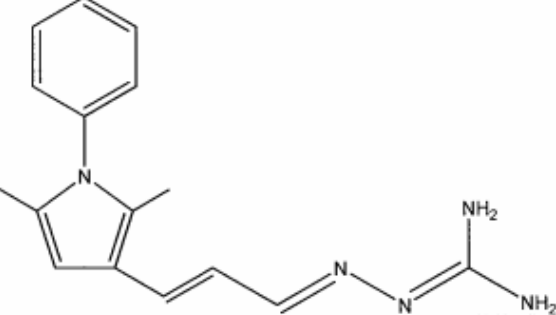
50	{3-[1-(3-ciano-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
51	{3-[1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
52	{3-[1-(2-ciano-4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
53	{3-[1-(2-Bromofenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
54	{3-[1-(fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

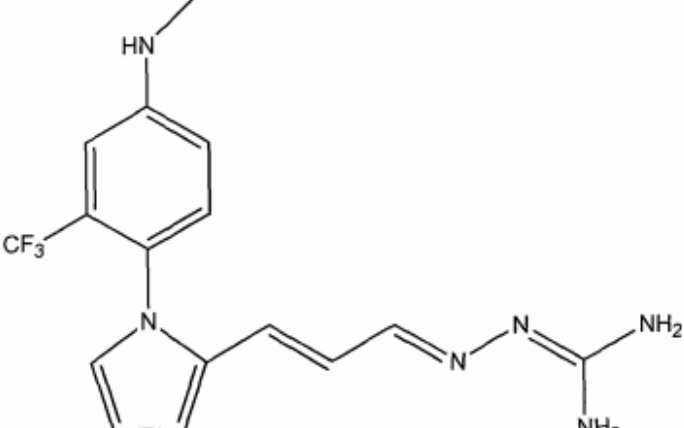
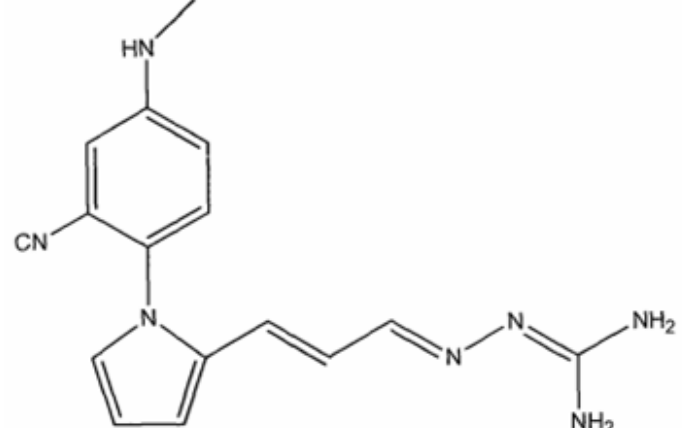
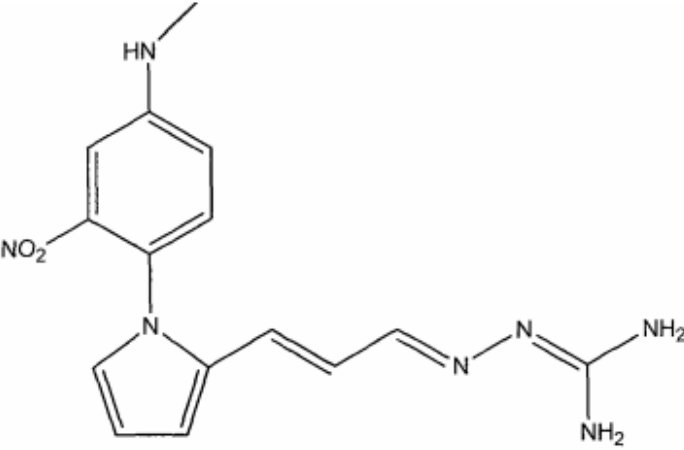
55	{3-[1 (2-trifluorometil-4-metilamino-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
56	{3-[1 (2-ciano-4-metilamino-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
57	{3-[1 (2-nitro-4-metilamino-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

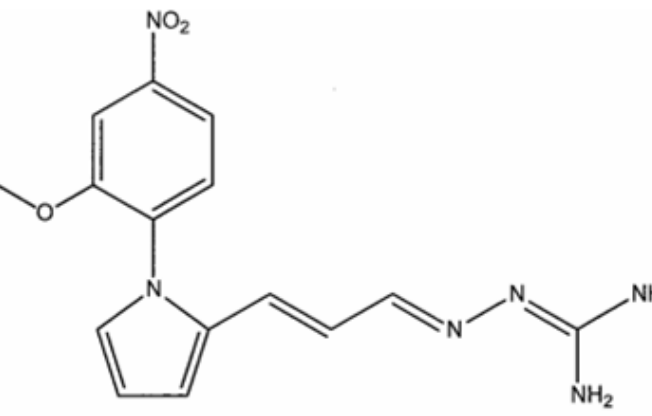
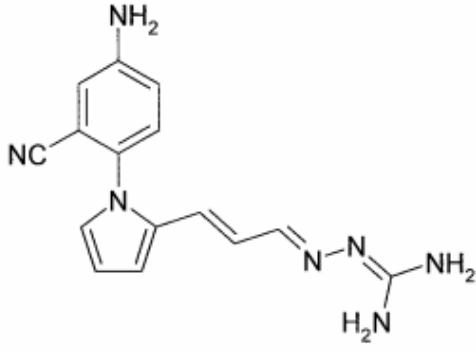
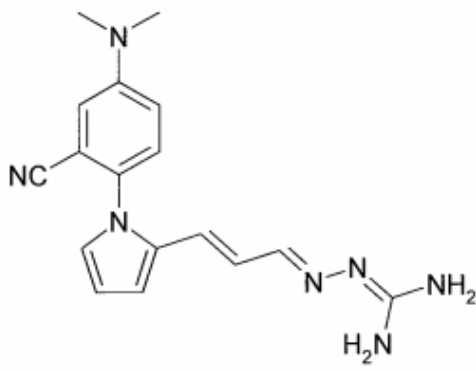
58	{3-[1 (2-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
59	{3-[1-(2-ciano-4-amino-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
60	{3-[1-(2-ciano-4-dimetilamino-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	

Fig. 1

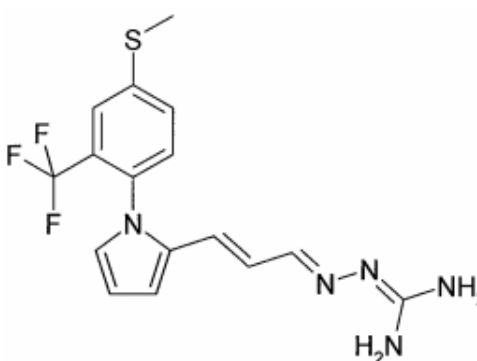
61	{3-[1-(2-trifluorometil-4-tiometil-fenil)-1H-pirrol-2-il]-aliliden}-aminoguanidina	
----	---	--

Fig. 1

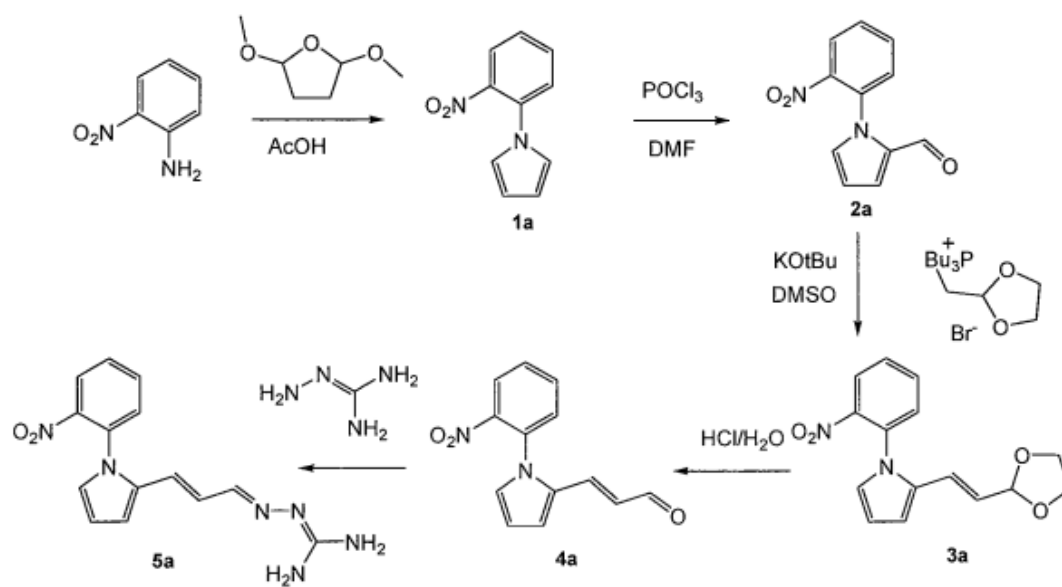


Fig. 2

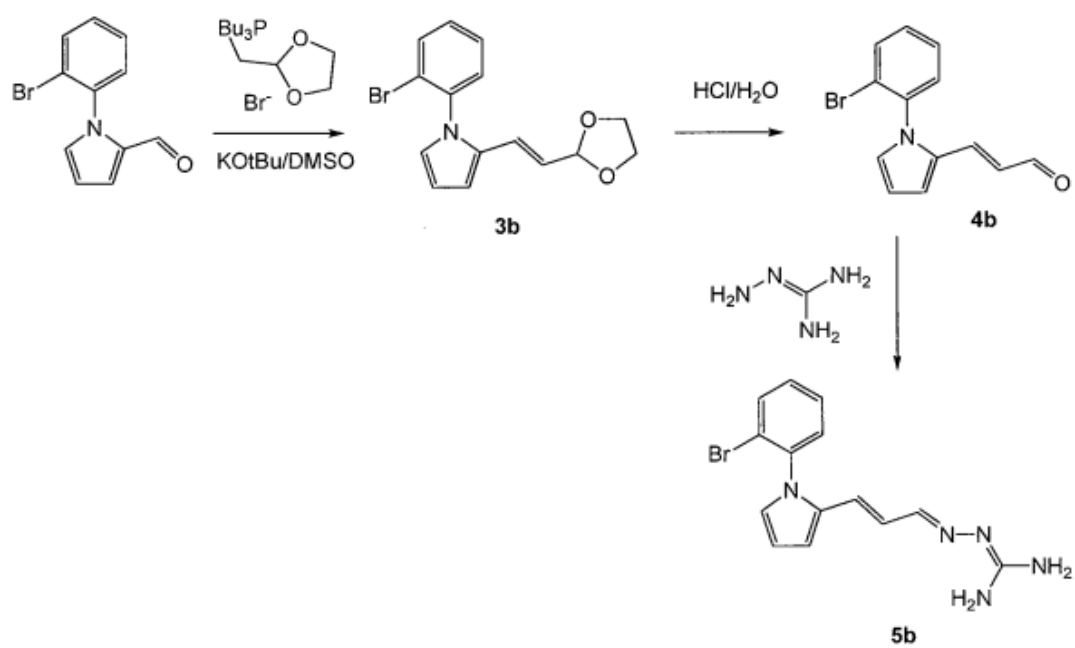


Fig. 3

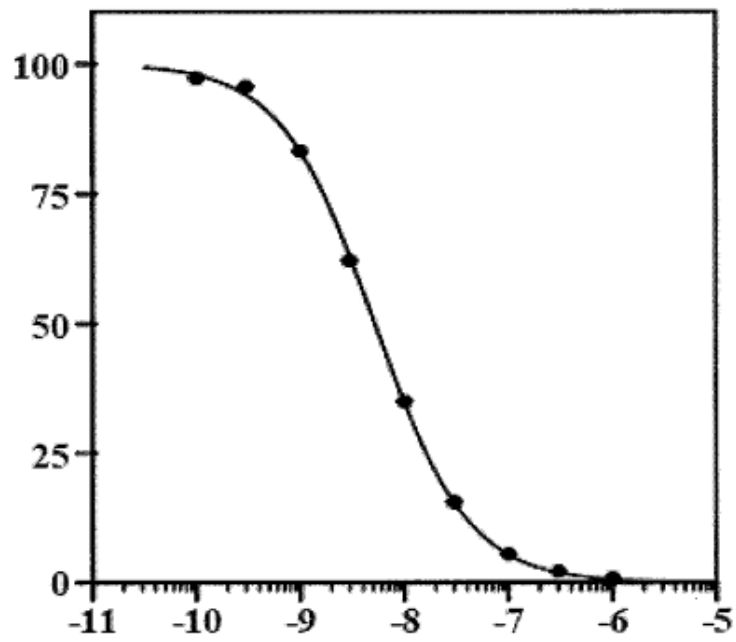


Fig. 4

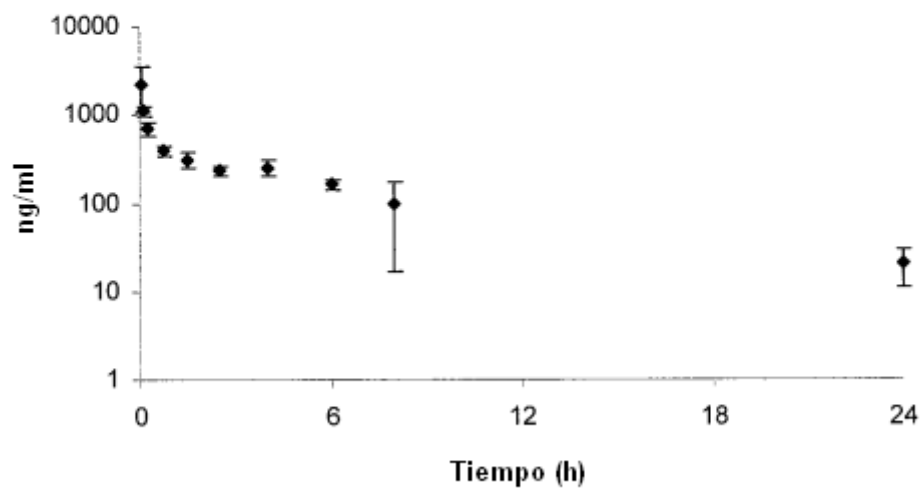


Fig. 5

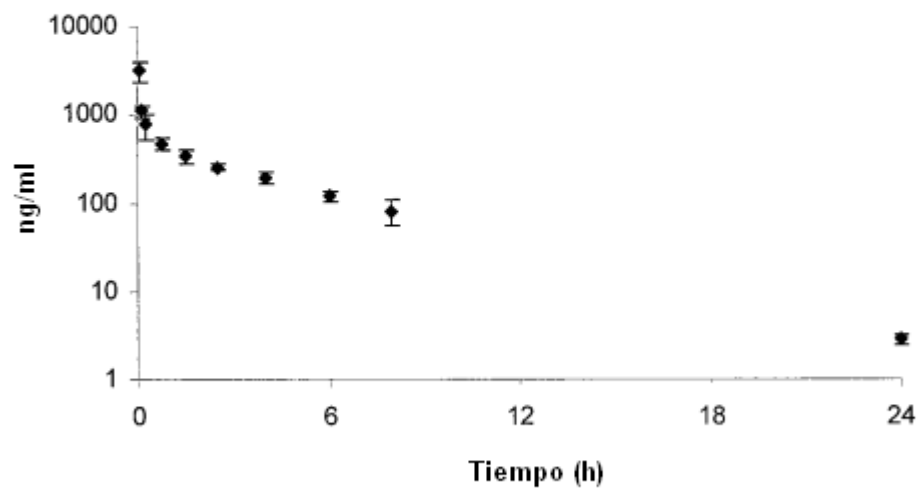


Fig. 6

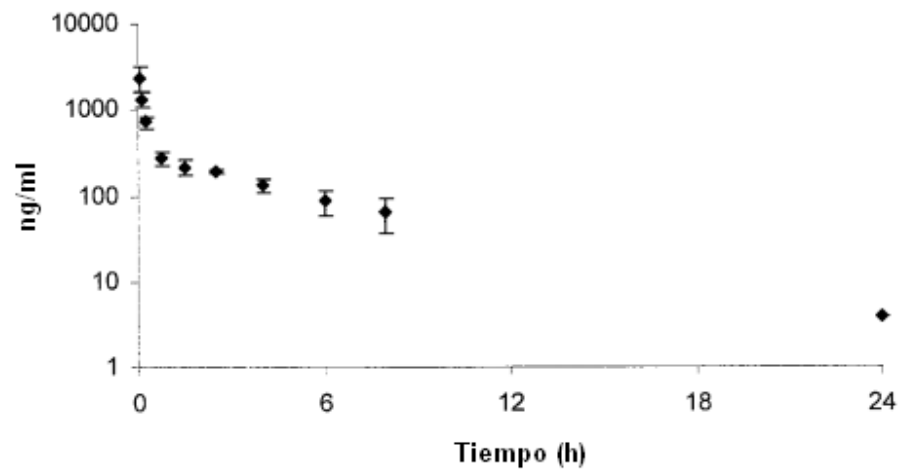


Fig. 7

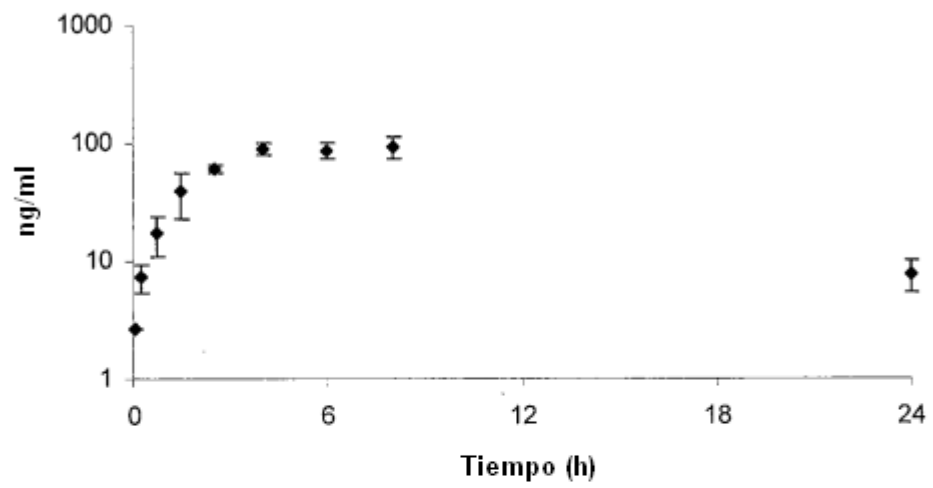


Fig. 8

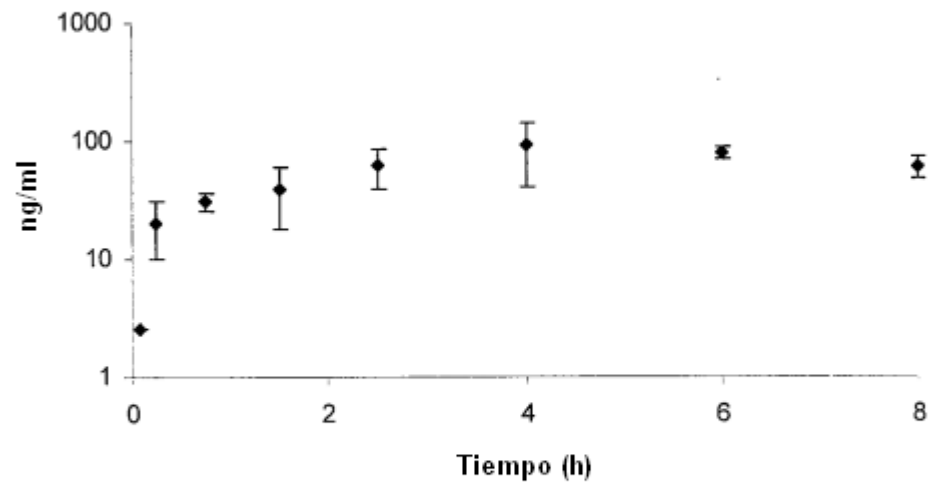


Fig. 9

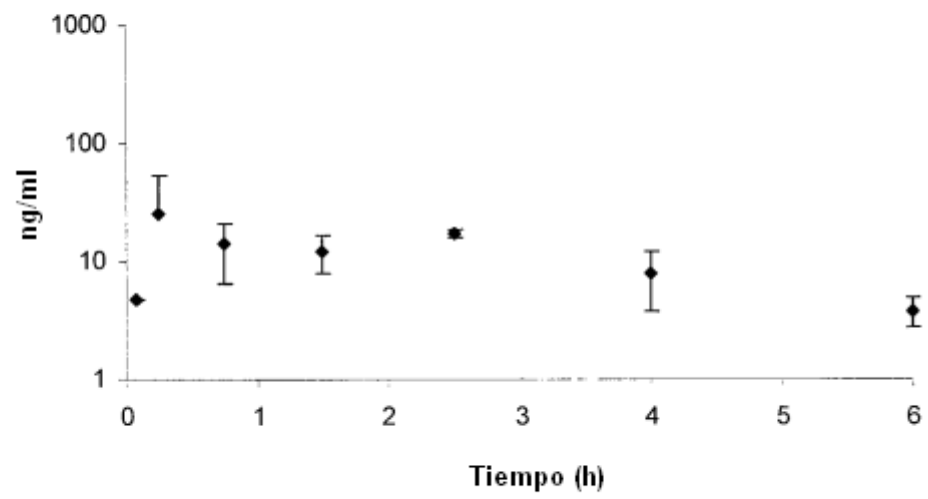


Fig. 10