

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 378**

51 Int. Cl.:

C07C 281/18 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 253/075 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2014 PCT/EP2014/050422**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108520**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2014 E 14700310 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2943467**

54 Título: **Derivados de la bencilidenoguanidina y uso terapéutico para el tratamiento de enfermedades por mal plegamiento proteico**

30 Prioridad:

10.01.2013 GB 201300435

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2016

73 Titular/es:

MEDICAL RESEARCH COUNCIL (50.0%)
2nd Floor, David Phillips Building, Polaris House,
North Star Avenue
Swindon SN2 1FL, GB y
INFLECTIS BIOSCIENCE (50.0%)

72 Inventor/es:

GUEDAT, PHILIPPE y
BERTOLOTI, ANNE

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 594 378 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 la bencilidenoguanidina y uso terapéutico para el tratamiento de enfermedades por mal plegamiento proteico

5

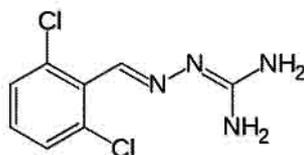
[0001] La presente invención se refiere a compuestos que tienen aplicaciones con potencial terapéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés por mal plegamiento proteico y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas. En particular, la invención proporciona compuestos que son capaces de presentar un efecto protector contra el estrés del retículo endoplasmático (RE) citotóxico.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El compuesto 2-(2,6-diclorobencilideno)hidrazinocarboximidoamida, también conocido como guanabenz, es un agonista alfa del tipo alfa 2 que se utiliza como fármaco antihipertensivo.

15



Guanabenz

[0003] También se ha informado de varios derivados del guanabenz. Por ejemplo, el documento US 3.982.020 (Sandoz, Inc.) describe hidrazinas con bencilideno sustituidas y su uso como agentes hipoglucémicos antihiperoglucémicos, agentes antiobesidad y agentes antiinflamatorios. El documento US 2004/0068017 (Bausch & Lomb Inc.) describe hidrazinas con bencilideno sustituidas que son capaces de aumentar la actividad de la gelatinasa A en células oculares. Las moléculas tienen aplicaciones en el tratamiento de glaucoma primario de ángulo abierto. El documento WO 2008/061647 (Acure Pharma AB) describe el uso de N-(2-cloro-3,4-dimetoxibencilidenoamino)guanidina como un inhibidor de VEGFR y sus aplicaciones asociadas en el tratamiento o prevención de la formación de vasos sanguíneos no deseados durante el crecimiento de un tumor y/o condiciones inflamatorias. El documento WO 2005/031000 (Acadia Pharmaceuticals, Inc.) describe hidrazinas con bencilideno sustituidas y su uso en el tratamiento del dolor agudo y el dolor neuropático crónico. Por último, el documento EP 1908464 (CNRS) describe guanabenz y cloroguanabenz y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la expansión de poliglutamina, incluida la enfermedad de Huntington.

25

[0004] Más recientemente se ha informado de que el guanabenz tiene potencial terapéutico en otras áreas. Recientemente se observó que el guanabenz tiene actividad antiapoptosis (D. Tribouillard-Tanvier y col., 2008 PLoS One 3, e1981). Se ha informado de que su actividad en la protección contra el mal plegamiento proteico, sorprendentemente, es mucho más amplia e incluye la acumulación atenuada de la huntingtina mutante en ensayos celulares (WO 2008/041133) y la protección contra los efectos letales de la expresión de insulina Akita mutante propensa al mal plegamiento en el retículo endoplasmático (RE) de células beta pancreáticas MIN6 e INS-1 (P. Tsaytler, HP Harding, D. Ron y A. Bertolotti, Science, 332, 1 de abril de 2011, 91-94).

30

[0005] También se ha demostrado que el guanabenz promueve la supervivencia de las células HeLa expuestas a otra forma de estrés del RE citotóxico inducido por la tunicamicina inhibidor de la N-glicosilación, en una forma dependiente de la dosis (P. Tsaytler, H. P. Harding, D. Ron y A. Bertolotti, Science, 332, 1 de abril de 2011, 91-94). La evaluación cuantitativa de la viabilidad celular reveló que el guanabenz duplicó el número de células supervivientes el estrés del RE con una mediana de concentración efectiva de - 0,4 μM. Ni la clonidina agonista de receptores α2-adrenérgicos ni el efaroxan antagonista de receptores α2-adrenérgicos protegieron a las células del estrés del RE citotóxico y el efaroxan no interfirió con el efecto protector del guanabenz (P. Tsaytler, H. P. Harding, D. Ron y A. Bertolotti, Science, 332, 1 de abril de 2011, 91-94). Estas observaciones demuestran que el guanabenz rescata a las células del estrés del RE letal mediante un mecanismo independiente del receptor α2-adrenérgico. El guanabenz protege a las células de otra forma de acumulación letal de proteínas mal plegadas mediante la unión a una subunidad reguladora de la proteína fosfatasa 1, PPP1 R15A (GADD34), alterando selectivamente la defosforilación inducida por el estrés de la subunidad α del factor de iniciación 2 de la traducción (eIF2α). El guanabenz fija los índices de traducción en células estresadas a un nivel manejable por chaperonas disponibles, restaurando de este modo la homeostasis de proteínas. Se informó que el guanabenz no se une al constitutivo PPP1

40

45

50

R15B (CREP) y, por lo tanto, no inhibe la traducción en las células no estresadas. (P. Tsaytler, H. P. Harding, D. Ron y A. Bertolotti, Science, 332, 1 de abril de 2011, 91-94).

5 **[0006]** La falta de mantenimiento de la proteostasis en el RE mediante la colocación de una respuesta a proteínas desplegadas (UPR) adecuada se reconoce como un factor que contribuye a muchas condiciones patológicas. Por lo tanto, las moléculas descritas aquí, que inhiben la fosfatasa eIF2 α para ajustar la síntesis de proteínas, pueden ser de beneficio terapéutico para un gran número de enfermedades causadas por el estrés por proteínas mal plegadas y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas. Los documentos CA958018 y WO 93/03714 describen derivados de bencilidenoguanidina.

10

[0007] La presente invención busca proporcionar compuestos alternativos basados en una estructura central de guanabenz que tienen aplicaciones con potencial terapéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés por proteínas mal plegadas y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas.

15 DECLARACIÓN DE LA INVENCION

[0008] Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



20

en el que:

R₁ es alquilo, Cl, F o Br;

R₂ es H o F;

25 R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;

R₄ está seleccionado de entre H y C(O)R₆;

R₅ es H;

R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente está sustituido con uno o más grupos R₁₀;

30 R₆ está seleccionado de entre R₇, OR₇ y NR₈R₉;

R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalquenilo, heterocíclico y arilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R₁₀;

X y Z son cada uno independientemente CR₁₁, e Y está seleccionado de entre CR₁₁ y N; R₁₁ es H o F;

35 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el estrés por proteínas mal plegadas y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas, y, en particular, con la acumulación de proteínas mal plegadas, elegidas entre neuropatía de Charcot Marie Tooth, el síndrome severo de Dejerine-Sottas, enfermedades de la retina, preferentemente retinitis pigmentosa, ciliopatías de la retina, degeneración macular o retinopatía diabética, y la esclerosis lateral amiotrófica.

40 **[0009]** Los estudios anteriores han indicado que el grupo arilo debe ser al menos disustituido con el fin de que los compuestos presenten una actividad farmacológica útil (véase, por ejemplo, D. Tribouillard- Tanvier y col., PLoS One 3, e1981 (2008) y EP1908464A, CNRS). Sin embargo, contrariamente a los resultados de estudios anteriores, el presente solicitante ha encontrado, sorprendentemente, que los derivados de arilo monosustituidos también son activos.

45

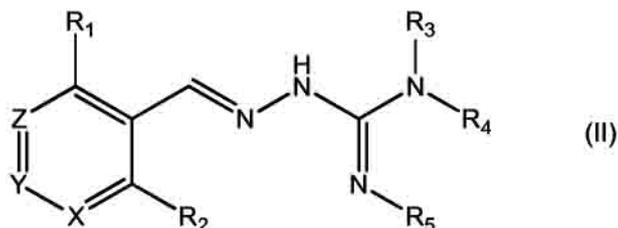
[0010] Por otra parte, los compuestos de la fórmula (I) tal como se define anteriormente no presentan favorablemente ninguna actividad hacia el receptor adrenérgico α 2A en relación con compuestos de la técnica anterior, tales como el guanabenz (Figura 4). Esta pérdida en la actividad adrenérgica alfa 2 hace que los compuestos terapéuticamente útiles en el tratamiento de los trastornos relacionados con el estrés por proteínas mal plegadas y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas, tales como Charcot Marie Tooth (CMT), enfermedades de la retina, preferentemente retinitis pigmentosa (RP), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de

50

Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, tauopatías, enfermedades priónicas, diabetes, preferentemente diabetes de tipo 2 y cáncer. La ausencia de actividad adrenérgica alfa 2 significa que los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar con una dosis adecuada para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, sin ningún efecto significativo sobre la presión arterial.

5

[0011] Un segundo aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



10

en el que:

R₁ es alquilo, Cl, F o Br;

R₂ es H o F;

R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;

15

R₄ está seleccionado de entre C(O)R₆;

R₅ es H;

o R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente está sustituido con uno o más grupos R₁₀;

R₆ está seleccionado de entre R₇, OR₇ y NR₈R₉;

20

R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R₁₀;

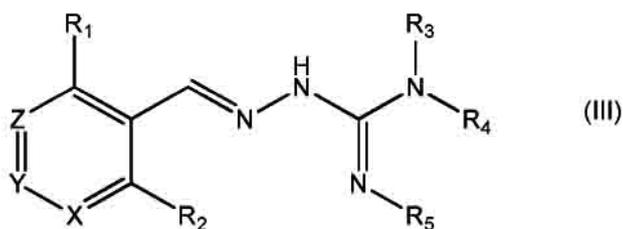
cada R₁₀ está independientemente seleccionado de entre halógeno, OH, CN, COO-alquilo, aralquilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo COOH, CO alquilo, CO-arilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, CF₃, alquilo y alcoxi;

X y Z son cada uno independientemente CR₁₁, e Y es N;

25

R₁₁ es H o F;

[0012] Un tercer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



30

en el que:

R₁ es alquilo, Cl, F o Br,

R₂ es H o F;

35

R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;

R₄ es C(O)R₆;

R₅ es H;

o R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente se sustituye con uno o más grupos R₁₀;

40

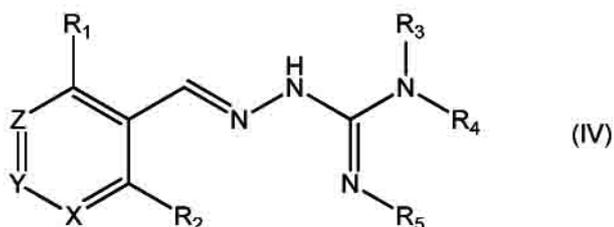
R₆ está seleccionado de entre R₇, OR₇ y NR₈R₉;

R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R₁₀;

cada R₁₀ está independientemente seleccionado de entre halógeno, OH, CN, COO-alquilo, aralquilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo COOH, CO alquilo, CO-arilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, CF₃, alquilo y alcoxi;

X y Z son cada uno independientemente CR₁₁, e Y está seleccionado de entre CR₁₁ y N; y
R₁₁ es H o F;

[0013] Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (IV), o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que:

- 10 R₁ es alquilo o Br;
R₂ es H;
R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;
R₄ está seleccionado de entre H y C(O)R₆;
R₅ es H;
- 15 R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente se sustituye con uno o más grupos R₁₀;
R₆ está seleccionado de entre R₇, OR₇ y NR₈R₉;
R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalqueno,
heterociclilo y arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₁₀;
cada R₁₀ está independientemente seleccionado de entre halógeno, OH, CN, COO-alquilo, aralquilo, SO₂-alquilo,
- 20 SO₂-arilo COOH, CO alquilo, CO-arilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, CF₃, alquilo y alcoxi;
X y Z son CH cada uno e Y es CR₁₁;
R₁₁ es H o F;

[0014] Un aspecto adicional de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un
25 compuesto de la fórmula (II), (III) o (IV) como se han descrito anteriormente, mezclado con un diluyente, excipiente o
portador adecuado farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 **[0015]** Tal como se utiliza en esta invención, el término "alquilo" incluye tanto una cadena lineal saturada
como los grupos alquilo ramificados que pueden estar sustituidos (mono- o poli-) o no sustituidos. Preferentemente,
el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₂₀, más preferentemente un C₁₋₁₅, aún más preferentemente un grupo alquilo
C₁₋₁₂, más preferentemente todavía, un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃.
Particularmente, los grupos alquilo preferidos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,
35 tertbutilo, pentilo y hexilo. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos R₁₀.
Preferentemente, el grupo alquilo es no sustituido.

[0016] Tal como se utiliza en esta invención, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico que
puede estar sustituido (mono- o poli-) o no sustituido. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo
40 C₃₋₁₂. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos R₁₀.

[0017] Tal como se utiliza en esta invención, el término "alqueno" se refiere a un grupo que contiene uno o
más enlaces dobles de carbono-carbono, que puede estar ramificado o no ramificado, sustituido (mono- o poli-) o no
sustituido. Preferentemente, el grupo alqueno es un grupo alqueno C₂₋₂₀, más preferentemente un grupo alqueno
45 C₂₋₁₅, aún más preferentemente un grupo alqueno C₂₋₁₂, o preferentemente un grupo alqueno C₂₋₆, más
preferentemente un grupo alqueno C₂₋₃. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos R₁₀
tal como se define anteriormente. El término "alqueno cíclico" se tiene que interpretar en consecuencia.

[0018] Tal como se utiliza en esta invención, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático C₆₋₁₂ que puede
50 estar sustituido (mono- o poli-) o no sustituido. Los ejemplos típicos incluyen fenilo y naftilo etc. Los sustituyentes
adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos R₁₀.

[0019] Tal como se utiliza en esta invención, el término "heterociclo" (también denominado en esta invención como "heterocícilo" y "heterocíclico") se refiere a un grupo cíclico sustituido (mono- o poli-) o no sustituido, saturado, no saturado o parcialmente no saturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, y que opcionalmente además contienen uno o más grupos CO. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos R₁₀. El término "heterociclo" abarca tanto grupos a heteroarilo como grupos heterocicloalquilo tal como se define a continuación.

[0020] Tal como se utiliza en esta invención, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático C₂₋₁₂, sustituido (mono- o poli-) o no sustituido, que comprende uno o más heteroátomos. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un grupo aromático C₄₋₁₂ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen pirrol, pirazol, pirimidina, pirazina, piridina, quinolina, tiofeno, 1, 2, 3-triazol, 1, 2, 4-triazol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, furano y similares. De nuevo, los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos R₁₀.

[0021] Tal como se utiliza en esta invención, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alifático cíclico, sustituido (mono- o poli-) o no sustituido, que comprende uno o más heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo. Más preferentemente, el grupo heterocicloalquilo se selecciona de entre N piperidinilo, N-pirrolidinilo, N-piperazinilo, N-tiomorfolinilo y N-morfolinilo. De nuevo, los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos R₁₀.

[0022] Tal como se utiliza en esta invención, el término "aralquilo" incluye, entre otros, un grupo que tiene tanto las funcionalidades de arilo como alquilo. A modo de ejemplo, el término incluye grupos en los que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes tales como halo, alquilo, alcoxi, hidroxilo y similares. Los grupos aralquilo típicos incluyen bencilo, fenetilo y similares.

[0023] En una realización preferente de la invención, R₁ es Cl, Br, Me o F, más preferentemente, Cl.

[0024] En una realización preferente R₂ es H.

[0025] En una realización preferente Y es CR₁₁.

[0026] En una realización preferente Y es N.

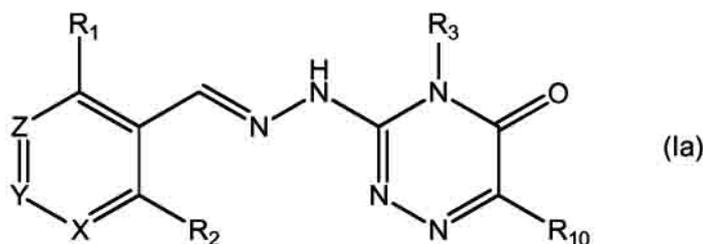
[0027] En una realización preferente tanto R₃ como R₄ son H.

[0028] En una realización preferente R₃ es H y R₄ es C(O)R₆.

[0029] En una realización preferente R₆ es alquilo o alcoxi, más preferentemente, Me o OMe.

[0030] En una realización preferente R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente está sustituido con uno o más grupos R₁₀.

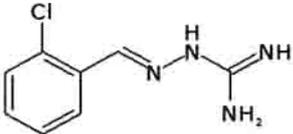
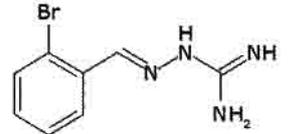
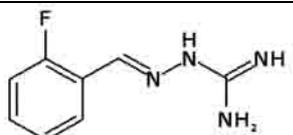
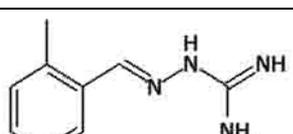
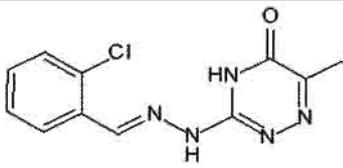
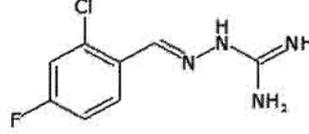
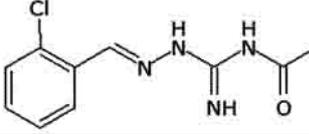
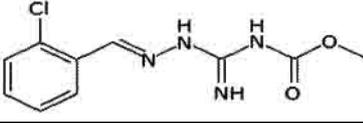
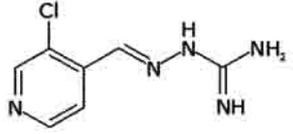
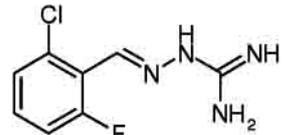
[0031] En una realización preferente, dicho compuesto es de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



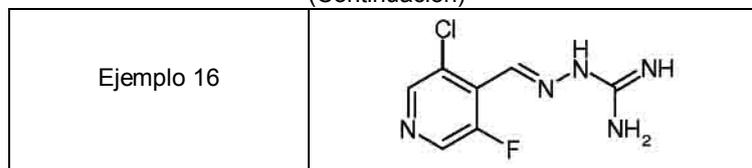
en el que R₁, R₂, R₃ y R₁₀ son tal como se define anteriormente.

[0032]
siguientes:

En una realización especialmente preferente, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de entre los

Ejemplo 1	
Ejemplo 2	
Ejemplo 3	
Ejemplo 4	
Ejemplo 6	
Ejemplo 7	
Ejemplo 8	
Ejemplo 9	
Ejemplo 13	
Ejemplo 15	

(Continuación)



y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

5

[0033] En una realización muy preferente, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de entre los ejemplos 1, 3, 6 y 15 indicados anteriormente.

[0034] Aún más preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de entre el ejemplo 1 y el ejemplo 15, más preferentemente el ejemplo 1, es decir, el compuesto 1-[(E)-(2-clorofenil)metilideno]amino]guanidina.

10

COMPUESTOS

[0035] Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas (II), (III) o (IV), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se define anteriormente. Los aspectos preferidos de la invención se aplican mutatis mutandis. Los compuestos preferidos para este aspecto de la invención incluyen los ejemplos 7, 8, 9, 13 y 16 como se describen en esta invención.

20 APLICACIONES TERAPÉUTICAS

[0036] El solicitante ha demostrado que los compuestos de la fórmula (I) tienen aplicaciones con potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos relacionados con la acumulación de proteínas mal plegadas. En particular, los compuestos de la fórmula (I) han demostrado que tienen un efecto protector contra el estrés del retículo endoplasmático (RE) citotóxico y los trastornos relacionados con la edad.

25

[0037] Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con el estrés por proteínas mal plegadas y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas, tal como se define anteriormente.

30

[0038] Tal como se utiliza en esta invención, la expresión "preparación de un medicamento" incluye el uso de uno o más de los compuestos anteriormente descritos directamente como el medicamento, además de su uso en un programa de cribado para agentes activos adicionales o en cualquier etapa de la fabricación de tal medicamento.

[0039] También se describe un procedimiento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el estrés por proteínas mal plegadas y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas en un sujeto en necesidad del mismo, donde dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define anteriormente.

35

[0040] El término "procedimiento" se refiere a las formas, medios, técnicas y procesos para llevar a cabo una tarea dada que incluye, entre otros, las formas, medios, técnicas y procedimientos o bien conocidos, o bien desarrollados fácilmente, a partir de formas, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los profesionales de las industrias química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

40

[0041] En este documento, el término "tratamiento" incluye cancelar el efecto, inhibir sustancialmente, retardar o invertir la progresión de una enfermedad o trastorno, mejorando sustancialmente los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, o prevenir sustancialmente la aparición de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

45

[0042] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad del compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar.

50

[0043] La respuesta a proteínas desplegadas (UPR) es un componente del sistema de defensa celular contra

las proteínas mal plegadas que adapta el plegamiento en el retículo endoplasmático (RE) a las condiciones cambiantes. La UPR se activa en respuesta a una acumulación de proteínas mal plegadas o desplegadas en el lumen del retículo endoplasmático. En este escenario, la UPR tiene dos objetivos principales: (i) restaurar la función normal de la célula al detener la traducción de proteínas, y (ii) para activar las vías de señalización que conducen al aumento de producción de las chaperonas moleculares implicadas en el plegamiento de proteínas. Si no se alcanzan estos objetivos dentro de un cierto período de tiempo, o la alteración es prolongada, la UPR apunta hacia la apoptosis.

[0044] Los componentes aguas arriba de la UPR son las proteínas transmembrana residentes en el RE IRE1, ATF6 y PERK, que detectan defectos de plegamiento para reprogramar la transcripción y la traducción de forma concertada y restaurar la proteostasis. IRE1 y ATF6 activadas aumentan la transcripción de genes implicados en el plegamiento del RE, tales como los que codifican las chaperonas Bip y GRP94. PERK activado atenúa la síntesis de proteínas global mediante la fosforilación de la subunidad del factor de iniciación 2 de la traducción (eIF2 α) en Ser51, mientras que promueve la traducción del factor de transcripción ATF4. Este último controla la expresión de CHOP, otro factor de transcripción, que a su vez promueve la expresión de la PPP1 R15A/GADD34. La PPP1 R15A, un efector de un bucle de retroalimentación negativa que termina la señalización de la UPR, recluta a una subunidad catalítica de la proteína fosfatasa 1 (PP1c) para defosforilar eIF2 α , lo que permite reanudar la síntesis de proteínas. Un fallo de la UPR contribuye a muchas condiciones patológicas que pueden ser corregidas mediante un estímulo adecuado de esta respuesta adaptativa. Los inhibidores selectivos de fosfatasa eIF2 α PPP1 R15A-PP1 inducida por el estrés retrasa la defosforilación de eIF2 α y, en consecuencia, la síntesis de proteínas selectivamente en células estresadas, sin afectar a la síntesis de proteínas en las células no estresadas. Esto prolonga los efectos favorables de la UPR. Una reducción transitoria de la síntesis de proteínas es favorable para las células estresadas porque la disminución del flujo de proteínas sintetizadas aumenta la disponibilidad de chaperonas y, por lo tanto, protege del estrés por mal plegamiento (P. Tsaytler, H. P. Harding, D. Ron y A. Bertolotti, *Science*, 332, 1 abril de 2011, 91-94). Los inhibidores no selectivos de las fosfatasas eIF2 α 2 podrían tener efectos indeseables, ya que la inhibición persistente de la traducción es perjudicial. De hecho, la ablación genética de la PPP1 R15A y la R15B PPP1 da como resultado la letalidad embrionaria temprana en ratones lo que indica que la inhibición de las dos fosfatasas eIF2 α PPP1 R15A-PP1 y PPP1 R15B-PP1 es perjudicial en un contexto orgánico. En cambio, la ablación genética de la PPP1 R15A no tiene ninguna consecuencia perjudicial en ratones (Harding y col., 2009, *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 1832-1837). Además, se prevé que los inhibidores específicos de la PPP1 R15A sean inertes en las células no estresadas, ya que la PPP1 R15A no se expresa en ausencia de estrés. Por lo tanto, se prevé que los inhibidores selectivos de la PPP1 R15A sean seguros. Los inhibidores no selectivos de las fosfatasas dos eIF2 α también pueden ser útiles para tratar enfermedades por mal plegamiento proteico, cuando se usan con dosis que dan como resultado solamente una inhibición parcial de las fosfatasas.

[0045] La citoprotección contra el estrés del RE se puede medir mediante un ensayo adecuado. Por ejemplo, la citoprotección se puede medir en células HeLa en las que el estrés del RE se provoca por la adición de medios que contienen tunicamicina, una mezcla de antibióticos de nucleósidos homólogos que inhibe la UDP-HexNAc: familia de enzimas polyprenol-P HexNAc-1-P y es utilizada para inducir la respuesta a proteínas desplegadas. La viabilidad celular se puede detectar en la presencia y ausencia de compuestos inhibidores después de un período determinado de tiempo, midiendo la reducción de WST-8 en formazano usando un kit de viabilidad celular estándar (tal como el kit-8 de recuento de la viabilidad celular de Dojindo). La citoprotección de estrés del RE se mide en términos del aumento de porcentaje en las células viables (en relación con el control) posterior al estrés del RE. Más detalles de un ensayo adecuado se exponen en la sección de ejemplos adjunta.

[0046] En una realización preferente, el compuesto de la fórmula (I) es capaz de prolongar el efecto protector de la UPR en relación con el control (es decir, en ausencia del compuesto inhibidor) por al menos 20%, más preferentemente, al menos 30%, incluso más preferentemente, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, aún más preferentemente, al menos 90%.

[0047] El solicitante ha demostrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de la interacción de PPP1 R15A-PP1 que inducen un efecto protector. Preferentemente, el compuesto presenta un efecto protector con EC₅₀ de menos de aproximadamente 5 μ M, incluso más preferentemente, menos de aproximadamente 2 μ M, aún más preferentemente, menos de aproximadamente 1 μ M. El compuesto debe ser preferentemente desprovisto de actividad adrenérgica alfa2. Por lo tanto, en una realización preferente, el compuesto no presenta ninguna actividad en un ensayo adrenérgico alfa2 funcional.

[0048] El solicitante también ha demostrado que ciertos compuestos de la fórmula (I) inhiben selectivamente PPP1R 15A-PP1 y, por lo tanto, prolongan el efecto protector de la UPR, rescatando con ello a las células del estrés

de las proteínas mal plegadas. Los inhibidores de la PPP1 R15A-PP1 descritos en la presente invención, por lo tanto, tienen aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de una variedad de enfermedades relacionadas con el estrés por proteínas mal plegadas y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas.

5 **[0049]** En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es capaz de inhibir la PPP1 R15A y la PPP1 R15B.

[0050] En una realización preferente, el compuesto de la fórmula (I) es capaz de inhibir selectivamente la PPP1 R15A sobre la PPP1 R15B.

10 Como se ha descrito, el compuesto de la fórmula (I) es para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y, más específicamente, donde la acumulación de proteínas mal plegadas está involucrada en el modo de acción (Brown y col., 2012, *Frontiers in Physiology*, 3, Artículo 263).

En una realización preferente concretamente, el compuesto de la fórmula (I) es para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre Charcot Marie Tooth, el síndrome severo de Dejerine-Sottas (Voermans y col., 2012, *J Peripher New Syst*, 17(2), 223-5), una enfermedad de la retina (tal como, pero no limitada a la retinitis pigmentosa, 15 ciliopatías de la retina, degeneración macular, retinopatía diabética) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

[0051] También se describe un compuesto de la fórmula (I) tal como se define anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la vía de la fosforilación eIF2 α donde la acumulación de proteínas mal plegadas está involucrada en el modo de acción. Preferentemente, el trastorno es una enfermedad o trastorno 20 relacionado con la R15A PPP1. Ejemplos de tales trastornos incluyen enfermedades por mal plegamiento proteico, tales como, entre otras, Charcot Marie Tooth, síndrome severo de Dejerine-Sottas y retinitis pigmentosa.

[0052] También se describe un compuesto de la fórmula (I) tal como se define anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno causado por, relacionado con, o acompañado de la fosforilación de eIF2 α y/o la 25 actividad de la PPP1 R15A donde la acumulación de proteínas mal plegadas está involucrada en el modo de acción.

[0053] También se describe un compuesto de la fórmula (I), tal como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento de trastorno de la UPR, como el envejecimiento, entre otros (Naidoo y col., 2008, *J Neurosci*, 28, 6539-48).

30 Tal como se utiliza en esta invención, "enfermedad o trastorno relacionado con la PPP1 R15A" se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por la actividad anormal de la PPP1 R15A donde la acumulación de proteínas mal plegadas está involucrada en el modo de acción. La actividad anormal se refiere a: (I) la expresión de la PPP1 R15A en células que normalmente no expresan la PPP1 R15A; (ii) aumento de la expresión de la PPP1 R15A; o, (iii) 35 aumento de la actividad de la PPP1 R15A.

[0054] También se describe un procedimiento para el tratamiento de un mamífero que tiene un estado de enfermedad aliviado por la inhibición de la PP1 R15A, donde la acumulación de proteínas mal plegadas está involucrada en el modo de acción, en el que el procedimiento comprende la administración a un mamífero de una 40 cantidad terapéuticamente efectiva cantidad de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define anteriormente.

[0055] También se describe un inhibidor de la PPP1 R15A de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés por mal plegamiento proteico y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas y/o trastornos de la UPR, en el que dicho compuesto tiene actividad agonista adrenérgica alfa 2 nula o reducida, en comparación con el guanabenz.

45 También se describe un inhibidor de la PPP1 R15A de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés por mal plegamiento proteico y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas y/o trastornos de la UPR, en el que dicho compuesto no inhibe la traducción de proteínas en células no estresadas que expresan la PPP1 R15B.

50 **[0056]** También se describe un procedimiento para el tratamiento de un trastorno caracterizado por la actividad de respuesta al estrés del RE con una acumulación de proteínas mal plegadas, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) en el que dicho compuesto modula la respuesta al estrés del RE.

También se describe un inhibidor de la PPP1 R15A de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de los trastornos relacionados con el estrés por mal plegamiento proteico y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas y/o trastornos de la UPR, en el que dicho compuesto tiene una selectividad hacia la holofosfatasa PPP1 R15A-PP1, que tiene actividad nula o reducida hacia la holofosfatasa PPP1 R15B-PP1, y en el que la proporción (actividad hacia la holofosfatasa PPP1 R15A-PP1 / 55 actividad hacia la PPP1 R15B-PP1) de dicho compuesto es al menos igual o superior a la proporción (actividad

hacia la holofosfatasa PPP1 R15A-PP1 / actividad hacia la PPP1R15B-PP1) del guanabenz.

[0057] También se describe un inhibidor de la PPP1R15A de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés por mal plegamiento proteico y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas y/o trastornos de la UPR, en el que:

- dicho compuesto tiene una actividad hacia la holofosfatasa PPP1R15A-PP1 pero actividad nula o reducida hacia la holofosfatasa PPP1R15B-PP1, y;
- en el que la proporción (actividad hacia la holofosfatasa PPP1R15A-PP1 / actividad hacia la PPP1R15B-PP1) de dicho compuesto es al menos igual o superior a la proporción (actividad hacia la holofosfatasa PPP1 R15A-PP1 / actividad hacia la PPP1R15B-PP1) del guanabenz;
- en el que dicho compuesto tiene actividad agonista adrenérgica alfa 2 nula o reducida, en comparación con el guanabenz.

[0058] Tal como se usa en esta invención, la enfermedad o trastorno caracterizado por la actividad de respuesta al estrés del RE, y/o la enfermedad o trastorno relacionado con el estrés por mal plegamiento proteico y, en particular, con una acumulación de proteínas mal plegadas y/o trastornos de la UPR, se selecciona de entre Charcot Marie Tooth, síndrome severo de Dejerine-Sottas (Voermans y col., 2012, J Peripher New Syst, 17(2), 223-225), una enfermedad de la retina (por ejemplo, pero no restringido a la retinitis pigmentosa, ciliopatías de la retina, degeneración macular, retinopatía diabética), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, diabetes tal como diabetes de tipo 2, entre otras, y cáncer, tal como mieloma múltiple, entre otros.

Charcot Marie Tooth

[0059] En una realización preferente, el compuesto de la fórmula (I) es para su uso en el tratamiento de Charcot Marie Tooth.

[0060] Más de 100 mutaciones en el gen que codifica la proteína cero de la mielina (PO), una proteína transmembrana de paso único, que es la principal proteína producida por las células de Schwann mielínicas causa la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (D'Antonio y col., 2009, J Neurosci Res, 87, 3241-3249). Las mutaciones son heredadas de manera dominante y causan la enfermedad a través de una ganancia de la función tóxica (D'Antonio y col., 2009, J Neurosci Res, 87, 3241-3249). La supresión de la serina 63 de la P0 (POS63del) causa neuropatía de Charcot-Marie-Tooth 1 B en humanos y una neuropatía desmielinizante similar en ratones transgénicos. La proteína mutante se acumula en el RE e induce la UPR (D'Antonio y col., 2009, J Neurosci Res, 87, 3241-3249). La ablación genética del CHOP, un gen proapoptótico en el UPR restaura la función motora en ratones Charcot-Marie-Tooth (Pennuto y col., 2008, Neuron, 57, 393-405). El hallazgo de que la inhibición de PPP1 R15A en las células casi suprime la expresión de CHOP en las células con estrés del RE indica que la inhibición genética o farmacológica de la PPP1 R15A debe reducir la disfunción motora en ratones Charcot-Marie-Tooth. Recientemente, D'Antonio y col. (2013 J. Exp. Med Vol. págs 1-18) demostró que los ratones POS63dei tratados con salubrinal, una pequeña molécula que aumenta la fosforilación de eIF2alpha (Boyce y col. 2005 Science Vol. 307 págs. 935-939), recuperaron casi la capacidad motora normal en el análisis de rotarod y fue acompañado por un rescate de anomalías morfológicas y electrofisiológicas. La acumulación del mutante relacionado con CMT en las proteínas RE no es único de la POS63del; al menos otros cinco mutantes de PO han sido identificados que son retenidos en el RE y provocan una UPR (Pennuto y col., 2008 Neuron Vol. 57 págs. 393-405; Saporta y col., 2012 Brain Vol. 135 págs. 2032-2047). Además, el mal plegamiento de proteínas y la acumulación de proteínas mal plegadas en el RE han sido relacionados en la patogénesis de otras neuropatías CMT como resultado de mutaciones en el PMP22 y Cx32 (Colby y col., 2000 Neurobiol. Disease Vol. 7 págs. 561-573; Kleopa y col., 2002 J. Neurosci. Res. Vol. 68 págs. 522-534; Yum y col., 2002 Neurobiol. Dis. Vol. 11 págs. 43-52). Sin embargo, salubrinal es tóxico y no se puede utilizar para tratar a pacientes humanos D'Antonio y col. (2013 J. Exp. Med Vol. págs. 1-18). Por el contrario, los inhibidores de la PPP1 R15A de la fórmula (I) se ha pronosticado que son seguros y podrían ser útiles para el tratamiento de CMT-1 A y 1 B.

Enfermedades de la retina

[0061] Literatura publicada recientemente ha proporcionado evidencias de que la UPR está involucrada en el desarrollo de la degeneración de la retina: degeneraciones heredadas de la retina, tales como ciliopatías de la retina y retinitis pigmentosa, degeneración macular, retinopatía de la prematuridad, degeneración de la retina inducida por la luz, desprendimiento de retina, retinopatía diabética y glaucoma (para una revisión, Gorbatyuk et Gorbatyuk 2013

- Retinal degeneration: Focus on the unfolded protein response, Molecular Vision Vol. 19 págs. 1985-1998).

[0062] En una realización preferente, el compuesto de la fórmula (I) es para su uso en el tratamiento de enfermedades de la retina, más preferentemente, degeneraciones heredadas de la retina, tales como, ciliopatías de la retina y retinitis pigmentosa, degeneración macular, retinopatía de la prematuridad, degeneración de la retina inducida por la luz, desprendimiento de retina, retinopatía diabética y glaucoma.

[0063] Ciliopatías de la retina son un grupo de trastornos genéticos raros procedentes de un defecto en el cilio primario de los fotorreceptores que de este modo causa la retinitis pigmentosa. Este defecto se ha visto que causa estrés del RE debido a la acumulación de proteínas en el segmento interno del fotorreceptor que a su vez causa la UPR (W02013/124484). La degeneración de la retina es una característica muy común en ciliopatías que se pueden observar ya sea en retinitis pigmentosa de forma aislada, tal como amaurosis congénita de Leber o retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X, o también en condiciones sindrómicas como el síndrome de Bardet-Biedl (BBS) o el síndrome de Alstrom (ALMS). Las ciliopatías de la retina se selecciona de entre el grupo que consiste en el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Senior-Loken, el síndrome de Joubert, el síndrome de Salidono-Mainzer, el síndrome Sensenbrenner, el síndrome de Jeune, el síndrome de Meckel-Gruder, el síndrome de Alstrom, el síndrome de MORM, la amaurosis congénita de Leber causada por la mutación de un gen ciliar y la retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X causada por la mutación del gen RPGR.

[0064] La retinitis pigmentosa es una enfermedad ocular hereditaria y degenerativa que causa un deterioro grave de la visión y, a menudo, ceguera. Es la causa más común de ceguera determinada genéticamente. Los enfermos experimentan uno o más de los siguientes síntomas: ceguera nocturna; visión de túnel (sin visión periférica); visión periférica (sin visión central); visión reticular; aversión al deslumbramiento; ajuste lento de la oscuridad a los ambientes de luz y viceversa; visión borrosa; mala separación de los colores; y cansancio extremo.

[0065] Las nuevas evidencias sostienen un papel de estrés del RE en la apoptosis de la retina y la muerte celular (Jing y col., 2012, Exp Diabetes Res, 2012, 589589). La retinitis pigmentosa (RP) es la forma más común de degeneración de la retina hereditaria causada por más de 100 mutaciones del gen de la rodopsina (Dryja y col., 1991, Proc Natl Acad Sci USA, 88, 9370-9374). La rodopsina es un receptor acoplado a proteína G que transduce la luz en los fotorreceptores de los bastones y se compone de un complejo covalente entre la proteína transmembrana opsina de 348 aminoácidos, unidos covalentemente al 11-cis retinal (Palczewski 2006, Annu Rev Biochem, 75, 743 - 767). Las mutaciones de rodopsina causantes de RP son en su mayoría mutaciones de sentido erróneo distribuidas por toda la proteína (Dryja y col., 1991, Proc Natl Acad Sci USA, 88, 9370-9374), similar a las mutaciones de SOD1 causantes de ELA (Valentine y col., 2005, Annu Rev Biochem, 74, 563-593). Los mutantes de la rodopsina causantes de RP han sido estudiados en diversos sistemas y los resultados de la expresión heteróloga de las proteínas en células de mamíferos, en ratones transgénicos y drosophila son consistentes (Griciuc y col., 2011, Trends Mol Med, 17, 442-451). Las rodopsinas más frecuentes causantes de RP están mal plegadas, no se unen al 11-cis retinal, no llegan a la superficie celular sino que son retenidas en el RE (Griciuc y col., 2011, Trends Mol Med, 17, 442-451). El mal plegamiento de los mutantes de rodopsina causa estrés del RE y la muerte celular de los bastones (Griciuc y col., 2011, Trends Mol Med, 17, 442-451). Esto sugiere fuertemente que los inhibidores de la PPP1 R15A descritos en la invención serán útiles para el tratamiento de la RP.

[0066] La **degeneración macular asociada a la edad (DMAE)** es la causa principal de ceguera legal en personas mayores de 65 años de edad en los Estados Unidos. Se ha informado que la DMAE constituye el 54% de todos los casos actuales de ceguera entre la población caucásica en los Estados Unidos. El estudio predijo que, como resultado de la creciente prevalencia de la DMAE, el número de personas ciegas en los EE.UU. podría aumentar hasta el 70% para 2020.

Shen y col. (2011 Effect of Guanabenz on Rat AMD Models and Rabbit Choroidal Blood - Vol 5 págs. 27-31) demostró que el guanabenz protegió significativamente el epitelio pigmentario retinal (EPR) de la degeneración inducida por NaIO₃, inhibió el desarrollo de la neovascularización coroidea (NVC) en un modelo de ratón con DMAE inducido por láser y aumentó el flujo sanguíneo coroideo notablemente in vivo.

Sin embargo, el guanabenz es un receptor adrenérgico alfa 2 y, debido a su actividad hipotensora, no se puede utilizar para tratar la degeneración macular o de la retina.

Los compuestos de la invención que son inhibidores de la PPP1 R15A como el guanabenz pero que favorablemente no presentan actividad hacia el receptor adrenérgico alfa 2A mejorarán la degeneración macular o de la retina.

Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, enfermedad de Huntington, tauopatías y enfermedades priónicas

[0067] Como se ha descrito, el compuesto de la fórmula (I) se puede usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, enfermedad de Huntington, tauopatías y enfermedades priónicas.

5 **[0068]** Debido a que la acumulación de proteínas mal plegadas es una característica de diversas enfermedades y habiendo demostrado que el compuesto de la fórmula (I) reduce la acumulación de 4 proteínas mal plegadas no relacionadas y causantes de enfermedad (figura 4-6), el compuesto de la fórmula (I) también será útil para tratar otras enfermedades neurodegenerativas causadas por la acumulación de proteínas mal plegadas.

10 **[0069]** Además, como la inducción de la UPR es un característica de estas enfermedades causadas por la acumulación de proteínas mal plegadas, el compuesto de la fórmula (I) serán útil para el tratamiento de estas enfermedades. (Scheper & Hoozemans 2009; Kim y col. 2008).

[0070] El guanabenz reduce los síntomas de ratones infectados con priones (D. Tribouillard-Tanvier y col., 15 2008 PLoS One 3, e1981). Sin embargo, el guanabenz no es útil para el tratamiento de enfermedades por mal plegamiento proteico humanas debido a su actividad hipotensora. En cambio, los inhibidores de la PPP1 R15A, desprovistos de actividad adrenérgica alfa 2, y descritos en esta invención podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades priónicas.

20 Enfermedad de Parkinson (EP)

[0071] El salubrinal impide la desfosforilación mediada por PPP1 R15A de eIF2 α (Boyce y col., 2005 Ciencia Vol. 307 págs. 935-939). Recientemente, Colla y col.. (J. of Neuroscience 2012 Vol. 32 W1 0 págs 3306-3320) demostró que el salubrinal atenúa significativamente las manifestaciones de enfermedades en dos modelos de 25 animales en las alfasinucleinopatías.

[0072] Sin ser obligado por una teoría, se prevé que los compuestos de la invención que son inhibidores de la PPP1 R15A mitigarán las manifestaciones de enfermedades en las alfasinucleinopatías tales como la enfermedad de Parkinson. 30

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

[0073] Saxena et y col. (Nature Neuroscience 2009 Vol. 12 págs 627-636) demostró que el salubrinal extiende la esperanza de vida de un modelo de ratón transgénico G93A-SOD1 en la enfermedad de la motoneurona. 35 Sin ser obligado por una teoría, se prevé que los compuestos de la invención que son inhibidores de la PPP1 R15A mitigarán las manifestaciones de enfermedades de ELA con mutación SOD1-G93A. Más de 140 mutaciones, la mayoría de sentido erróneo, en el gen SOD1 causan una agregación de la proteína afectada en formas familiares de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). . Debido a que los diversos mutantes de SOD1 comparten defectos comunes (Munch y col., 2010), se acepta que los diversos mutantes de SOD1 causan ELA por un mecanismo común. Por otra 40 parte, las manifestaciones clínicas son compartidos entre las formas esporádicas y familiares de las enfermedades, y en la actualidad se reconoce que el mal plegamiento de las proteínas juega un papel central tanto en la ELA familiar como esporádica. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar para tratar tanto formas familiares como esporádicas de ELA.

45 **[0074]** El solicitante ha encontrado que la actividad citoprotectora del guanabenz sobre el estrés por mal plegamiento proteico es sorprendentemente amplio ya que el guanabenz también reduce la acumulación de huntingtina mutante en las células (WO 2008/041133). Este hallazgo es inesperado ya que la huntingtina mutante o bien es citosólica o nuclear. Sin embargo, existen indicios de que el metabolismo de la huntingtina mutante ha estado previamente conectado a la respuesta al estrés del RE (Nishitoh y col., 2002, Genes Dev, 16, 1345-1355; 50 Rousseau y col., 2004, Proc Natl Acad Sci USA, 101, 9648-9653; Duennwald y Lindquist, 2008, genes Dev, 22, 3308-3319). Los hallagos del solicitante de que el guanabenz protege a las células contra el estrés del RE citotóxico y reduce la acumulación de huntingtina mutante, también sostiene la idea de que puede haber aspectos de la respuesta al estrés del RE que tienen un impacto sobre la acumulación de huntingtina mutante. Además, la disfunción de la respuesta al estrés del RE ha estado involucrada en una variedad de patologías, incluidas la 55 diabetes de tipo 2 y la neurodegeneración (Scheper y Hoozemans, 2009, Curr Med Chem, 16, 615-626). Así, sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el guanabenz y los compuestos relacionados tienen un efecto protector contra trastornos de la UPR secundarios, concretamente, trastornos debidos a una acumulación de una proteína mal plegada no residente en el RE, que induce la UPR.

Diabetes

[0075] Como se ha descrito, el compuesto de la fórmula (I) se puede usar en el tratamiento de la diabetes, más preferentemente, de la diabetes de tipo 2.

5

[0076] Las células β secretoras de insulina en el páncreas tienen una carga biosintética pesada y estrechamente regulada que consiste en la secreción de insulina. Por lo tanto, estas células tienen una importante necesidad de mantener la homeostasis del RE (Back y Kaufman, 2012, Annu Rev Biochem, 81, 767-793). La diabetes de tipo 2 se manifiesta por el aumento de los niveles de glucosa en la sangre debido a la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo e hígado y/o alteración de la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Como respuesta, aumenta la masa de las células β y su función es mayor. Con el tiempo, la carga de las células β es demasiado alta lo que conduce a su decrecimiento progresivo y muerte. Cada vez hay más pruebas que ponen de manifiesto que la muerte de las células β resulta del estrés del RE (Back y Kaufman, 2012, Annu Rev Biochem, 81, 767-793). Es importante destacar que la supresión del Chop mejora la función de las células β en diversos modelos de la diabetes (Song y col., 2008, J Clin Invest, 118, 3378-3389). Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que los inhibidores de la PPP1 R15A-PP1 mejorarán la función de las células β en la diabetes de tipo 2 ya que la inhibición de la PPP1 R15A-PP1 reduce los niveles de la proteína CHOP proapoptótica durante el estrés del RE (Tsaytler y col., 2011, Science, 332, 91-94).

20 **Cáncer**

[0077] Como se ha descrito, el compuesto de la fórmula (I) se puede usar en el tratamiento del cáncer.

[0078] Las células cancerosas tienen una alta exigencia metabólica y su proliferación se basa en la síntesis de proteínas eficiente. La iniciación de la traducción juega un papel crucial en el control de la homeostasis de proteínas, la diferenciación, la proliferación y la transformación maligna. El aumento de la iniciación de la traducción contribuye a la iniciación del cáncer y, por el contrario, la disminución de la iniciación de la traducción podría reducir el crecimiento del tumor (Donze y col., 1995, EMBO J, 14, 3828-3834; Pervin y col., 2008, Cancer Res, 68, 4862-4874; Chen y col., 2011, Nat Chem bioi, 7, 610-616). Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la inhibición de la PPP1 R15A podría reducir selectivamente la traducción en células tumorales y, por lo tanto, reducir el crecimiento del tumor.

30

Envejecimiento

[0079] El envejecimiento se sabe que perjudica las respuestas al estrés y, en particular, la UPR se deteriora con la edad (Naidoo y col., 2008, J Neurosci, 28, 6539-6548). Por lo tanto, prolongar el efecto favorable de la UPR mediante la inhibición de la fosfatasa eIF2 α podría mitigar los trastornos relacionados con la edad.

35

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

40

[0080] Para el uso de acuerdo con la presente invención, los compuestos o sales fisiológicamente aceptables, ésteres u otros derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, descritos en esta invención, se pueden presentar como una formulación farmacéutica, que comprende los compuestos o sales fisiológicamente aceptables, ésteres u otros derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El portador(es) debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina humana y veterinaria.

45

[0081] Los ejemplos de tales excipientes adecuados para las distintas formas de composiciones farmacéuticas descritas en esta invención se pueden encontrar en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, (1994), editado por A Wade y PJ Weller.

50

[0082] Los portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro, edición de 1985).

55

[0083] Ejemplos de portadores adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua.

- [0084]** La elección del portador, excipiente o diluyente puede seleccionarse con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender asimismo, o además de, el portador, excipiente o diluyente, cualquier o cualesquiera aglutinante(s) adecuado(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, agente(s) solubilizante(s), tampón(es), agente(s) saborizante(s), agente(s) tensioactivo(s), espesante(s), conservante(s) (incluidos antioxidantes) y similares, y sustancias incluidas con el propósito de hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario previsto.
- 10 **[0085]** Ejemplos de ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polietileno glicol.
- 15 **[0086]** Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.
- [0087]** Los conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes saborizantes pueden proporcionarse en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. Los antioxidantes y agentes de suspensión también se pueden utilizar.
- 20 **[0088]** Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para la administración oral, tópica (incluidas dérmica, bucal, ocular y sublingual), rectal o parenteral (incluidas subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), nasal, intraocular y administración pulmonar, por ejemplo, por inhalación. La formulación puede, en su caso, presentarse convenientemente en unidades de dosificación discretas y puede prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos y, a continuación, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.
- 25 **[0089]** Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía oral en las que el portador es un sólido se presentan más preferentemente como formulaciones de dosis unitarias tales como bolos, cápsulas o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de compuesto activo. Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos obtenidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada un compuesto activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando un compuesto activo con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir opcionalmente y, si no están recubiertos, opcionalmente se pueden marcar. Las cápsulas se pueden preparar rellenando un compuesto activo, ya sea solo o en mezcla con uno o más ingredientes accesorios, dentro de las envolturas de las cápsulas y, a continuación, sellándolas de la forma habitual. Las cachés son análogas a las cápsulas en las que un compuesto activo junto con cualesquiera ingrediente(s) accesorio(s) está sellado en un sobre de papel de arroz. Un compuesto activo también se puede formular como gránulos dispersables que pueden, por ejemplo, ser suspendidos en agua antes de la administración o esparcidos sobre los alimentos. Los gránulos se pueden envasar, por ejemplo, en una bolsita. Las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral en las que el portador es un líquido pueden presentarse como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua.
- 30 **[0090]** Las formulaciones para la administración por vía oral incluyen formas de dosificación de liberación controlada, por ejemplo, comprimidos en los que un compuesto activo se formula en una matriz para una liberación controlada o se recubre con una película para una liberación controlada. Tales formulaciones pueden ser particularmente convenientes para un uso profiláctico.
- 35 **[0091]** Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía rectal en las que el portador es un sólido se presentan más preferentemente como supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados comúnmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente por mezcla de un compuesto activo con el(los) portador(es) reblandecido(s) o fundido(s) seguido de enfriamiento y conformación en moldes.
- 40 **[0092]** Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral incluyen soluciones o suspensiones estériles de un compuesto activo en vehículos acuosos u oleaginosos.
- 45

[0093] Las formulaciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración por vía oftálmica, en particular para la administración por vía intraocular, vía tópica ocular o periorcular, más preferentemente, para la administración por vía tópica ocular o periorcular.

5

[0094] Las preparaciones inyectables pueden ser adaptadas para inyección en bolo o infusión continua. Dichas preparaciones se presentan convenientemente en envases de dosis unitaria o de dosis múltiple que se sellan después de la introducción de la formulación hasta que se requiera para su uso. Alternativamente, un compuesto activo puede estar en forma de polvo, constituido con un vehículo adecuado tal como agua estéril y libre de pirógenos, antes de su uso.

10

[0095] Un compuesto activo también se puede formular como preparaciones de depósito de acción prolongada, que se pueden administrar por inyección intramuscular o por implantación, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular. Preparaciones de depósito pueden incluir, por ejemplo, materiales poliméricos o hidrófobos adecuados o resinas de intercambio iónico. Tales formulaciones de acción prolongada pueden ser particularmente convenientes para un uso profiláctico.

15

Las formulaciones adecuadas para la administración por vía pulmonar a través de la cavidad bucal se presentan de tal manera que las partículas que contienen un compuesto activo y, deseablemente, tienen un diámetro en el intervalo de 0,5 a 7 micras se suministran en el árbol bronquial del receptor. Como una posibilidad tales formulaciones están en forma de polvos finamente divididos que pueden presentarse convenientemente ya sea en una cápsula perforable, adecuadamente de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un dispositivo de inhalación, o, alternativamente, como una formulación autopropulsada que comprende un activo compuesto, un propelente líquido o gaseoso adecuado y, opcionalmente, otros ingredientes tales como un tensioactivo y/o un diluyente sólido. Los propelentes líquidos adecuados incluyen el propano y los clorofluorocarbonos, y los propelentes gaseosos adecuados incluyen el dióxido de carbono. También se pueden emplear formulaciones autopropelentes en las que un compuesto activo se dispensa en forma de gotitas de solución o suspensión.

20

25

[0096] Tales formulaciones autopropelentes son análogas a las conocidas en la técnica y se pueden preparar mediante procedimientos establecidos. Adecuadamente, se presentan en un envase provisto de ya sea de una válvula accionable manualmente o que funciona automáticamente, y que tiene las características de pulverización deseadas; favorablemente, la válvula es de tipo dosificada entregando un volumen fijo, por ejemplo, de 25 a 100 microlitros, en cada accionamiento de la misma.

30

[0097] Como una posibilidad adicional un compuesto activo puede estar en forma de una solución o suspensión para su uso en un atomizador o nebulizador mediante el cual se emplea una corriente de aire acelerada o agitación ultrasónica que produce una niebla de gotas finas para inhalar.

35

[0098] Las formulaciones adecuadas para la administración por vía nasal incluyen preparaciones en general similares a las descritas anteriormente para la administración por vía pulmonar. Cuando se dispensan dichas formulaciones, sería deseable que tuvieran un diámetro de partícula en el intervalo de 10 a 200 micras lo que permite la retención en la cavidad nasal; esto puede lograrse mediante, según sea apropiado, el uso de un polvo de un tamaño de partícula adecuado o la elección de una válvula apropiada. Otras formulaciones adecuadas incluyen polvos gruesos que tienen un diámetro de partícula en el intervalo de 20 a 500 micras, para la administración por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un envase mantenido cerca de la nariz, y gotas nasales que comprenden de 0,2 a 5% p/v de un compuesto activo en solución o suspensión acuosa u oleosa.

40

45

[0099] Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, entre otros, tampón fosfato de 0,1 M y, preferentemente, de 0,05 M, o solución salina de 0,8%. Por otra parte, tales portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones. Ejemplos de disolventes no acuosos son el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales tales como el aceite de oliva, y los ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluidas la solución salina y medios tamponados. Los vehículos parenterales incluyen la solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, Ringer con lactato o aceites fijos. Conservantes y otros aditivos también pueden estar presentes, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.

50

55

[0100] Las formulaciones adecuadas para la formulación tópica pueden proporcionarse por ejemplo como geles, cremas o ungüentos. Tales preparaciones se pueden aplicar, por ejemplo, a una herida o úlcera, ya sea extendiéndola directamente sobre la superficie de la herida o úlcera, o llevada sobre un soporte adecuado, tal como

un vendaje, gasa, malla o similar, y que puede aplicarse en y sobre la zona a ser tratada.

[0101] Las formulaciones líquidas o en polvo también se pueden proporcionar pudiéndose pulverizar o esparcir directamente sobre el lugar a tratar, por ejemplo, una herida o úlcera. Otra posibilidad es, un portador tal como un vendaje, gasa, malla o similares se pueden pulverizar o esparcir con la formulación y, a continuación, aplicar en el sitio a tratar.

[0102] De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria tal como se describe anteriormente, el procedimiento que comprende poner el(los) compuesto(s) activo(s) en asociación con el portador, por ejemplo por mezcla.

[0103] En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el agente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y, a continuación, si es necesario dar forma al producto. La invención se extiende a procedimientos para preparar una composición farmacéutica que comprende poner un compuesto de la fórmula general (I) en conjunción o asociación con un portador o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

SALES/ÉSTERES

[0104] Los compuestos de la invención pueden estar presentes como sales o ésteres, en particular, sales o ésteres farmacéuticamente y veterinariamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido o de base adecuadas de los mismos. Una revisión de las sales farmacéuticas adecuadas puede encontrarse en Berge y col., J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977). Las sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácidos hidrácidos halogenados tales como clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato, ácido sulfúrico, sulfato de ácido fosfórico, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato y ácidos sulfónicos; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxycarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos alquil(C1-C4)-sulfónico o ácidos arilsulfónico, que son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno), tales como ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Las sales que no son farmacéuticamente o veterinariamente aceptable todavía pueden ser valiosas como intermedios.

[0105] Las sales preferidas incluyen, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanato, glucoheptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolate, canforato, undecanoato y succinato, ácidos sulfónicos orgánicos tales como metanosulfonato, etanosulfonato, sulfonato de 2-hidroxietano, canforsulfonato, sulfonato de 2-naftilo, bencenosulfonato, p-clorobencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, fosfórico y ácidos sulfónicos.

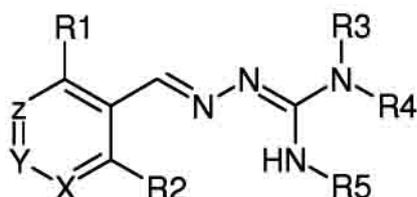
[0106] Los ésteres se forman utilizando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que se esterifica. Ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono que son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxycarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos alquil(C1-C4)-sulfónico o ácidos arilsulfónico, que son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno), tales como ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos inorgánicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio. Los alcoholes incluyen alcanolcoholes de 1-12 átomos de carbono que pueden estar no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno).

ENANTIÓMEROS/TAUTÓMEROS

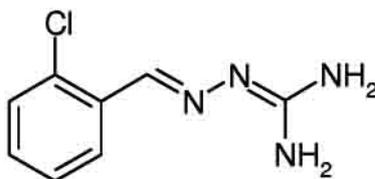
[0107] En todos los aspectos de la presente invención previamente discutidos, la invención incluye, cuando

sea apropiado, todos los enantiómeros, diastereoisómeros y tautómeros de los compuestos de la invención. El experto en la materia reconocerá compuestos que poseen propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quiral) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes se pueden aislar/preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas R y S de secuenciación de Cahh, Ingold y Prelog. Dichas convenciones son bien conocidas en la técnica (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, ed. Marzo, J., John Wiley and Sons, Nueva York, 1985).

10 **[0108]** Los compuestos de la fórmula (I), por lo tanto, también incluyen las formas tautómeras de la fórmula:



[0109] Como ejemplo ilustrativo, una forma tautómera del ejemplo 1 es:



15

[0110] Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual se puede utilizar solo.

20

ISÓMEROS ESTÉREOS Y GEOMÉTRICOS

[0111] Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros y/o isómeros geométricos - por ejemplo, pueden poseer uno o más centros asimétricos y/o geométricos y así pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas y/o geométricas. La presente invención contempla el uso de todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los agentes inhibidores y mezclas de los mismos. Los términos usados en las reivindicaciones abarcan estas formas, siempre que dichas formas retengan la actividad funcional apropiada (aunque no necesariamente en el mismo grado).

30 **[0112]** La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas del agente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un agente de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en la que al menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el agente y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro tales como 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 31P, 32P, 35S, 18F y 36Cl, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas del agente y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como 3H o 14C, son útiles en los estudios de distribución tisular del sustrato y/o fármacos. Los isótopos tritados, es decir, 3H y carbono-14, es decir, 14C, son concretamente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Por ejemplo, la invención incluye compuestos de la fórmula general (I) donde cualquier átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un átomo de deuterio. Las variaciones isotópicas del agente de la
45 presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

PROFÁRMACOS

- [0113]** Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de profármaco, es decir, compuestos 5 unidos covalentemente que liberan el fármaco original activo de acuerdo con la fórmula general (I) in vivo. Tales profármacos son generalmente compuestos de la invención en los que uno o más grupos apropiados se han modificado de manera que la modificación puede ser revertida tras la administración a un sujeto humano o mamífero. Reversión se realiza generalmente por una enzima presente de forma natural en tal sujeto, aunque es posible administrar un segundo agente junto con dicho profármaco con el fin de llevar a cabo la reversión in vivo.
- 10 Ejemplos de tales modificaciones incluyen éster (por ejemplo, cualquiera de los descritos anteriormente), en el que la reversión puede ser llevada a cabo por una esterasa, etc. Otros sistemas de este tipo serán bien conocidos por los expertos en la técnica.

SOLVATOS

- 15 **[0114]** Los compuestos de la presente invención pueden estar en formas de solvato.

POLIMORFOS

- 20 **[0115]** Los compuestos de la invención pueden estar en sus diversas formas cristalinas, formas polimórficas y formas (an)hidras. Está bien establecido dentro de la industria farmacéutica que los compuestos químicos se pueden aislar en cualquiera de tales formas, variando ligeramente el procedimiento de purificación y o forma de aislamiento de los disolventes utilizados en la preparación sintética de tales compuestos.

ADMINISTRACIÓN

- [0116]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden adaptar para la administración por vía rectal, nasal, intrabronquial, tópica (incluida la administración por vía bucal, sublingual y oftálmica, en particular, intraocular, tópica ocular o periocular), vaginal o parenteral (incluida la administración por vía subcutánea, 30 intramuscular, intravenosa, intraarterial e intradérmica), intraperitoneal o intratecal. Preferentemente, la formulación es una formulación administrada por vía oral.

- Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, es decir, en forma de cantidades discretas que contienen una dosis unitaria o múltiple o una subunidad de una dosis unitaria. A modo de ejemplo, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y pueden 35 prepararse por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de farmacia.

- [0117]** Las formulaciones para la administración por vía oral de la presente invención pueden presentarse como: unidades discretas tales como cápsulas, gélulas, gotas, cachés, píldoras o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del agente activo; como polvo o gránulos; como una solución, emulsión o una 40 suspensión del agente activo en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; o como un bolo, etc. Preferentemente, estas composiciones contienen de 1 a 250 mg, y más preferentemente, de 10 a 100 mg, de ingrediente activo por dosis.

- [0118]** Para composiciones para administración por vía oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), el término 45 "portador aceptable" incluye vehículos tales como excipientes comunes, por ejemplo, agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (Povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; cargas y portadores, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido algínico; y lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos 50 metálicos, ácido esteárico de glicerol estearato, fluido de silicona, ceras de talco, aceites y sílice coloidal. Los agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, aroma de cereza y similares también se pueden utilizar. Puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer que la forma de dosificación sea fácilmente identificable. Los comprimidos también pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 55 **[0119]** Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos obtenidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada un agente activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla de un compuesto en polvo

humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o marcar opcionalmente y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del agente activo.

[0120] Otras formulaciones adecuadas para la administración por vía oral incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el agente activo en un portador líquido adecuado.

[0121] Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que pueden inyectarse por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intraocular, tópica, periocular o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o esterilizables. Las formas inyectables contienen típicamente entre 10 a 1000 mg, preferentemente entre 10 a 250 mg, de ingrediente activo por dosis.

[0122] [Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios, pesarios, suspensiones, emulsiones, lociones, ungüentos, cremas, geles, pulverizaciones, soluciones o polvos.

[0123] Un medio alternativo de administración por vía transdérmica es mediante el uso de un parche cutáneo. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede incorporar en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El ingrediente activo también puede incorporarse, en una concentración de entre 1 y 10% en peso, en un ungüento que consiste en una cera blanca o una base de parafina blanda blanca junto con los estabilizantes y conservantes que puedan ser necesarios.

DOSIFICACIÓN

[0124] Una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las composiciones instantáneas para administrar a un sujeto sin experimentación indebida. Normalmente, un médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para un paciente individual y dependerá de una variedad de factores incluidas la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la situación particular y la terapia a que se somete a nivel individual. Las dosificaciones descritas en este documento son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber aspectos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

[0125] De acuerdo con esta invención, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula la general (I) puede administrarse para solucionar un estado o una enfermedad concretos. Por supuesto, esta cantidad de dosificación se modificará aún más de acuerdo con el tipo de administración del compuesto. Por ejemplo, para lograr una "cantidad efectiva" de un tratamiento agudo, se prefiere la administración por vía parenteral de un compuesto de la fórmula general (I). Una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, o una formulación similar con excipientes adecuados, es más efectiva, aunque una inyección de bolo intramuscular también es útil. Normalmente, la dosis parenteral será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; preferentemente entre 0,1 y 20 mg/kg, de manera que pueda mantener la concentración del fármaco en el plasma en una concentración efectiva.

[0126] Los compuestos se pueden administrar de una a cuatro veces al día a un nivel para lograr una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto de la invención que es terapéuticamente efectivo, y la vía por la que mejor se administra dicho compuesto, se determina fácilmente por un experto habitual en la técnica comparando el nivel de sangre del agente con la concentración requerida para tener un efecto terapéutico.

[0127] Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía oral al paciente, de manera que la concentración del fármaco es suficiente para lograr una o más de las indicaciones terapéuticas descritas en este documento. Normalmente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra con una dosis oral de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de manera consistente con el estado del paciente. Preferentemente, la dosis oral sería aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg.

[0128] No se esperan efectos toxicológicos inaceptables si los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de esta invención, que pueden tener una buena

biodisponibilidad, se pueden probar en uno de los varios ensayos biológicos para determinar la concentración de un compuesto que se requiere para tener un efecto farmacológico determinado.

COMBINACIONES

5

[0129] En una realización preferente concretamente, uno o más compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más agentes activos, por ejemplo, los fármacos existentes disponibles en el mercado. En tales casos, los compuestos de la invención pueden administrarse consecutivamente, simultáneamente o secuencialmente con uno o más agentes activos.

10

[0130] Los fármacos en general son más efectivos cuando se usan en combinación. En particular, la terapia de combinación es deseable con el fin de evitar un solapamiento de toxicidades mayores, mecanismo de acción y mecanismo(s) de resistencia. Además, también es deseable administrar la mayoría de los fármacos con sus dosis máximas toleradas en intervalos de tiempo mínimos entre dichas dosis. Las principales ventajas de la combinación de fármacos son que pueden promover efectos sinérgicos aditivos o posibles mediante interacciones bioquímicas y, también, pueden disminuir la aparición de resistencia.

15

[0131] Se pueden sugerir las combinaciones favorables mediante el estudio de la actividad inhibidora de los compuestos de la prueba con agentes conocidos o sospechosos de ser valiosos en el tratamiento de un trastorno particular. Este procedimiento también se puede utilizar para determinar el orden de administración de los agentes, es decir antes, simultáneamente, o después del suministro. Tal programación puede ser una característica de todos los agentes activos identificados en el presente documento.

20

ENSAYO

25

[0132] También se describe el uso de un compuesto como se ha descrito anteriormente en un ensayo para la identificación de compuestos candidatos adicionales capaces de inhibir la PPP1 R15A-PP1.

30

[0133] Preferentemente, el ensayo es un ensayo de unión competitiva.

30

[0134] Más preferentemente, el ensayo de unión competitiva comprende poner en contacto un compuesto de la invención con PPP1 R15A-PP1 y un compuesto candidato y detectar cualquier cambio en la interacción entre el compuesto de acuerdo con la invención y la PPP1 R15A-PP1.

35

[0135] Preferentemente, el compuesto candidato se genera mediante modificación SAR convencional de un compuesto de la invención.

40

[0136] Tal como se utiliza en esta invención, el término "modificación SAR convencional" se refiere a los procedimientos estándar conocidos en la técnica para variar un compuesto determinado por medio de derivatización química.

40

[0137] Por lo tanto, el compuesto identificado puede actuar como un modelo (por ejemplo, una plantilla) para el desarrollo de otros compuestos. Los compuestos empleados en dicha prueba puede estar libres en solución, fijados a un soporte sólido, llevados en una superficie celular o localizados intracelularmente. La supresión de la actividad o la formación de complejos de unión entre el compuesto y el agente que se está probando se puede medir.

45

[0138] El ensayo puede ser un cribado, mediante el cual se prueban varios agentes. En un aspecto, el procedimiento de ensayo de la presente invención es un cribado de alto rendimiento.

50

[0139] También se describe el uso de ensayos de cribado de fármacos competitivos en los que anticuerpos neutralizantes capaces de unirse a un compuesto compiten específicamente con un compuesto de prueba para unirse a un compuesto.

55

[0140] Otra técnica de cribado proporciona un cribado de alto rendimiento (HTS) de agentes que tienen una afinidad de unión adecuada a las sustancias y se basa en el procedimiento descrito en detalle en el documento WO 84/03564.

[0141] Se espera que los procedimientos de ensayo descritos en esta invención serán adecuados tanto para

el cribado a pequeña como a gran escala de compuestos de prueba, así como en ensayos cuantitativos.

[0142] Preferentemente, el ensayo de unión competitiva comprende poner en contacto un compuesto de la invención con la PPP1 R15A PP1 en presencia de un sustrato conocido de la PPP1 R15A-PP1 y detectar cualquier cambio en la interacción entre dicha PPP1 R15A-PP1 y dicho sustrato conocido.

[0143] También se describe un procedimiento para detectar la unión de un ligando a la PPP1 R15A-PP1, procedimiento que comprende las etapas de:

- 10 i) poner en contacto un ligando con la PPP1 R15A-PP1 en presencia de un sustrato conocido
ii) detectar cualquier cambio en la interacción entre la PPP1 R15A-PP1 y dicho sustrato conocido;

y en el que dicho ligando es un compuesto de la invención.

15 **[0144]** También se describe un procedimiento que comprende las etapas de:

- (a) realización de un procedimiento de ensayo descrito anteriormente;
(b) identificación de uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión de ligando; y
(c) preparación de una cantidad de dicho ligando o más.

20

[0145] También se describe un procedimiento que comprende las etapas de:

- (a) realización de un procedimiento de ensayo descrito anteriormente;
(b) identificación de uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión de ligando; y
(c) preparación de una composición farmacéutica que comprende dicho ligando o más.

25

[0146] También se describe un procedimiento que comprende las etapas de:

- (a) realización de un procedimiento de ensayo descrito anteriormente;
(b) identificación de uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión de ligando;
(c) modificación de uno o más ligandos capaces de unirse a un dominio de unión de ligando;
(d) realización de un procedimiento de ensayo descrito anteriormente;
(e) opcionalmente la preparación de una composición farmacéutica que comprende dicho ligando o más.

30

35 **[0147]** También se describe un ligando identificado por el procedimiento descrito anteriormente.

[0148] También se describe una composición farmacéutica que comprende un ligando identificado por el procedimiento descrito anteriormente.

40 **[0149]** También se describe el uso de un ligando identificado mediante el procedimiento descrito anteriormente en la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la acumulación de proteínas mal plegadas como se ha definido anteriormente.

[0150] Los procedimientos anteriores se pueden utilizar para detectar un ligando útil como un inhibidor de la PPP1 R15A-PP1.

[0151] Los compuestos de la fórmula general (I) son útiles tanto como herramientas de laboratorio como agentes terapéuticos. En el laboratorio ciertos compuestos de la invención son útiles para establecer si un objetivo conocido o recientemente descubierto aporta una función bioquímica crítica, o al menos significativa, durante el establecimiento o la progresión de un estado de enfermedad, un procedimiento comúnmente referido como "validación de dianas".

50

[0152] La presente invención se describe además en relación con las figuras siguientes, en las que:

55 La figura 1 muestra la protección dependiente de dosis de células HeLa por el compuesto de la fórmula (I), ejemplo 1 de la invención, del estrés del RE inducido por la exposición de 6 horas a la tunicamicina. Véase la descripción de la prueba 1.

La figura 2 muestra que el compuesto de la fórmula (I), ejemplo 1 de la invención, pospone la recuperación de la

traducción en células estresadas. Más concretamente, la figura 2 muestra que la traducción se atenúa 2 horas después de la adición de tunicamicina. La recuperación de la traducción es notable en las células tratadas solo con tunicamicina. El ejemplo 1 de la invención prolonga la atenuación de la traducción en las células tratadas con tunicamicina. Véase la descripción de la prueba 3.

5

La figura 3 muestra que el compuesto de la fórmula (I), ejemplo 1 de la invención, a diferencia del guanabenz, no tiene actividad del receptor adrenérgico $\alpha 2A$ tal como se mide mediante un ensayo funcional del receptor adrenérgico $\alpha 2A$. Véase la descripción de la prueba 5.

10 La figura 4 muestra que un compuesto de la fórmula (I), ejemplo 1 de la invención, impide la retención en el RE de POS63del, la proteína mutante relacionada con Charcot Marie Tooth 1 B. eje Y: número de células. UT: sin tratar.

La figura 5 muestra que un compuesto de la fórmula (I), ejemplo 1 de la invención, reduce la acumulación de dos proteínas mal plegadas que causan enfermedades no relacionadas: fragmento aminoterminal de huntingtina mutante

15 (Htt48Q) relacionado con la enfermedad de Huntington y el mutante SOD1 (A4V), relacionado con la esclerosis lateral amiotrófica. eje Y: porcentaje de la acumulación de la proteína, en relación con las células no tratadas. UT: sin tratar.

La figura 6 muestra que un compuesto de la fórmula (I), ejemplo 1 de la invención, reduce la acumulación de la rodopsina mutante P23H relacionada con la retinitis pigmentosa. eje Y: número de células. UT: sin tratar.

20

[0153] La presente invención se describe además en relación con los siguientes ejemplos no limitativos:

EJEMPLOS

25

Procedimientos y materiales

[0154]

30 El ejemplo 1 se compró a ChemDiv ref: 1683-6588
El ejemplo 2 se compró a Chembridge ref: 5173161
El ejemplo 4 se compró a Enamine ref: Z49562642
El ejemplo 6 se compró a ChemDiv ref: 1683-6502

35 Preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención

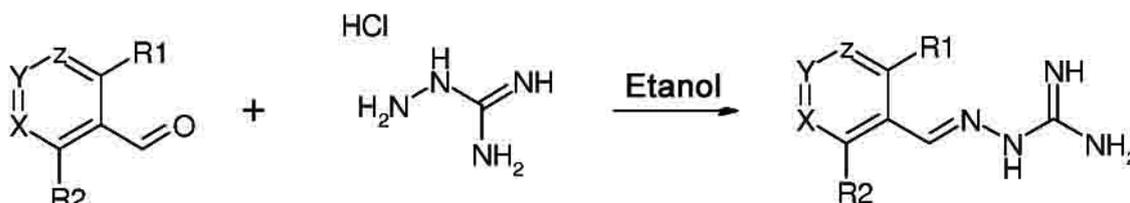
[0155] Los compuestos reactivos y comerciales se compraron a Acros Organics, Sigma-Aldrich. Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento general siguiente:

40

Procedimiento general A:

[0156]

45



[0157] En una solución de benzaldehído (1 eq.) en etanol (300 ml) se añadió secuencialmente clorhidrato de aminoguanidina (1 eq.) y acetato de sodio (1 eq.) a 25 °C. La mezcla de la reacción resultante se calentó a 80 °C durante las siguientes 6 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC usando diclorometano/metanol (8/2) como fase móvil. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de la reacción se dejó enfriar a 25 °C y se vertió en la solución saturada de NaHCO₃ (700 ml). El precipitado resultante se separó por filtración en vacío y se lavó con agua (100 ml). El material sólido resultante se trituró con dietiléter (2 x 25 ml) y se secó en vacío para

50

proporcionar el derivado de aminoguanidina sustituida deseado.

[0158] Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo el procedimiento general A:

5 Ejemplo 1: 1-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]guanidina

[0159] Se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir de 2-clorobenzaldehído. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8 (ppm) 5.61 (s, 2H); 6.06 (s, 2H); 7.22-7.32 (m, 2H); 7.40 (dd, 1 H); 8.15 (dd, 1 H); 8.28 (s, 1 H); MS (ESI+): *m/z*= 197.4 [M+H]⁺

10

Ejemplo 3: 1-[(E)-[(2-fluorofenil)metilideno]amino]guanidina

[0160] Se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir de 2-fluorobenzaldehído.

15 Ejemplo 7: 1-[(E)-[(2-cloro-1-fluorofenil)metilideno]amino]guanidina

[0161] Se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído en un porcentaje de rendimiento del 67%. ¹H-NMR (DMSO d₆): 8 (ppm) 5.80 (brs, 2H); 5.84 (brs, 2H); 7.19-7.34 (m, 4H); 8.16 (s, 1 H); MS (ESI+): *m/z*= 215.1 [M+H]⁺

20

Ejemplo 13: 1-[(E)-[(3-cloropiridina-4-il)metilideno]amino]guanidina

[0162] Se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir de 3-cloroisonicotinaldehído en un porcentaje de rendimiento del 50%. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8 (ppm) 6.01 (brs, 2H); 6.33 (brs, 2H); 8.10 (d, 1 H); 8.14 (s, 1 H); 8.37 (dd, 1 H); 8.52(s, 1 H); MS (ESI+): *m/z* = 198.4 [M+H]⁺

25

Ejemplo 15: 1-[(E)-[(2-cloro-6-fluorofenil)metilideno]amino]guanidina

[0163] Se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir de 3-cloronicotinaldehído en un porcentaje de rendimiento del 50%. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8 (ppm) 5.84 (brs, 2H); 5.88 (brs, 2H); 7.18-7.35 (m, 3H); 8.16 (s, 1 H); MS (ESI+): *m/z*= 215.4 [M+H]⁺.

30

Intermedio 1: 3-cloro-5-fluoroisonicotinaldehído

35 [0164] En una solución agitada de N, N-diisopropilamina (0.864g, 0.006690mol) en THF (6 ml) de n-BuLi (1,6 M en hexano) (7.6ml, 0.012164mol) gota a gota durante un periodo de 15 minutos a -78 °C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos y luego se dejó calentar a 0 °C en la cual se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla de la reacción resultante se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 3-cloro-5-fluoropiridina (0,8 g, 0.006082mol) en THF (6 ml) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de la

40 reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se añadió formiato de metilo (0,73 g, 0.012164mol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de la reacción resultante se agitó adicionalmente a -78 °C durante 1 hora más. La reacción se controló por TLC usando hexano: ethylacetate (5: 5) como fase móvil. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de la reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua desmineralizada (50 ml), salmuera (25 ml), se

45 secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La destilación de la capa orgánica proporcionó el aldehído deseado (0,6 g, 61,85 % de rendimiento) en forma bruta. Este compuesto bruto se usó directamente para la etapa siguiente sin ningún tratamiento adicional.

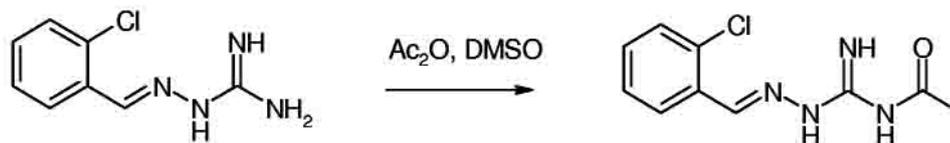
Ejemplo 16: 1-[(E)-[(3-cloro-5-fluoropiridina-4-il)metilideno]amino]guanidina

50

[0165] Se preparó siguiendo el procedimiento general A a partir de 3-cloro-4-fluoroisonicotinaldehído en un porcentaje de rendimiento del 67%. ¹H-NMR (DM-SO-d₆): 8 (ppm) 5.95-6.30 (m, 4H); 8.10 (s, 1 H); 8.46-8.52 (m, 2H); MS (ESI+): *m/z*= 216.0 [M+H]⁺.

55 Example 8: N-{N-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]carbamimidoil}acetamida

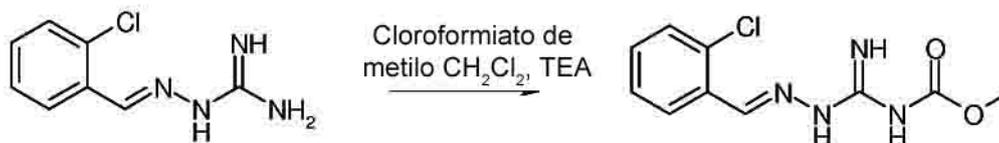
[0166]



[0167] En una solución de 1-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]guanidina (0,50 g, 0.002543mol) en DMSO (10 ml) se añadió anhídrido acético (0,26 g, 0.002543mol) a 25 °C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a 25 °C durante las 15 horas siguientes. La finalización de la reacción se controló por TLC usando diclorometano/metanol (9,5/0,5) como fase móvil. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El material bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano: metanol como fase móvil mediante el cual el producto deseado eluyó a alrededor de 1,0% de metanol en diclorometano. La destilación de las fracciones de producto puro proporcionó N-{N-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]carbamimidoi}acetamida (0,080 g, 13% de rendimiento). 1H-NMR (DMSO-d₆): 8 (ppm) 2.97 (s, 3H); 7.25-7.41 (m, 3H); 7.42-7.53 (m, 1H); 7.79 (brs, 1H); 8.22-8.29 (m, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 10.58 (brs, 1 H); MS (ESI+): *m/z*= 239.2 [M+H]⁺.

15 Example 9: metil N-{N-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]carbamimidoi}carbamato

[0168]

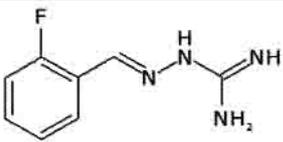
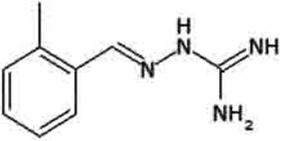
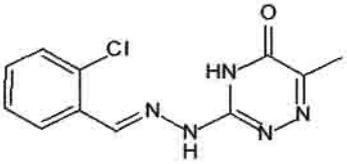
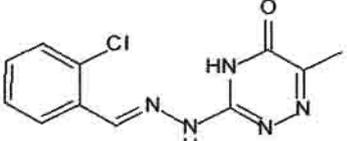
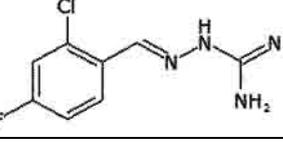
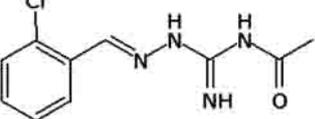
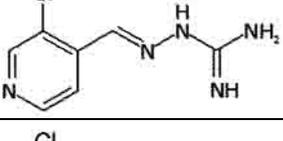
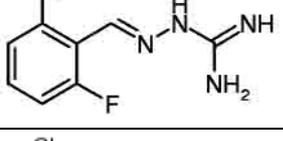
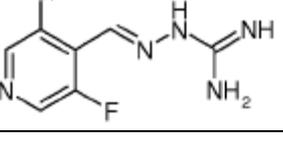


20

[0169] En una suspensión de 1-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]guanidina (0,15 g, 0.000762mol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (0,32 ml, 0.002288mol) a 25°C. La mezcla de la reacción resultante se enfrió a 0 °C utilizando un baño de sal/hielo; después se añadió cloroformiato de metilo (0,09 ml, 0.001144mol) a la mezcla de la reacción a 0 °C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC usando diclorometano/metanol (9/1) como fase móvil. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de la reacción se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó agua desmineralizada (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. El material bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano: metanol como fase móvil mediante el cual el producto deseado eluyó a alrededor de 1,0% de metanol en diclorometano. La destilación de las fracciones de producto puro proporcionó metil N-{N-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]carbamimidoi}carbamato (0.065g, 37% de rendimiento). 1H-NMR (DMSO-d₆): 8 (ppm) 3.60 (s, 3H); 7.34-7.43 (m, 2H); 7.45-7.52 (m, 1 H); 7.67 (brs, 1 H); 7.92 (brs, 1 H); 8.22-8.30 (m, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 11.02 (brs, 1 H); MS (ESI+): *m/z*= 255.4 [M+H]⁺

35 **[0170]** Los compuestos seleccionados de acuerdo con la invención se exponen en la Tabla 1 a continuación:

Número de compuesto	Estructura	Nombre químico
Ejemplo 1		1-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]guanidina
Ejemplo 2		1-[(E)-[(2-bromofenil)metilideno]amino]guanidina

Ejemplo 3		1-[(E)-[(2-fluorofenil)metilideno]amino]guanidina
Ejemplo 4		1-[(E)-[(2-metilfenil)metilideno]amino]guanidina
Ejemplo 6		2-clorobenzaldehído (6-metil-5-oxo-4, 5-dihidro-1,2,4-triazin-3-il)hidrazona
Ejemplo 7		1-[(E)-[(2-cloro-1-fluorofenil)metilideno]amino]guanidina
Ejemplo 8		N-{N-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]carbamimidoil}acetamida
Ejemplo 9		metil N-{N-[(E)-[(2-clorofenil)metilideno]amino]carbamimidoil}carbamato
Ejemplo 13		1-[(E)-[(3-cloropiridina-4-il)metilideno]amino]guanidina
Ejemplo 15		1-[(E)-[(2-cloro-6-fluorofenil)metilideno]amino]guanidina
Ejemplo 16		1-[(E)-[(3-cloro-5-fluorofenil-4-il)metilideno]amino]guanidina

[0171] En algunos de los experimentos siguientes, la sal de estos compuestos se puede utilizar; por ejemplo, la sal de acetato del ejemplo 1 formada con ácido acético se puede utilizar.

5 Citoprotección de estrés del RE (Prueba 1)

[0172] Las células HeLa se cultivaron en Medio de Cultivo Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM)

suplementado con penicilina, estreptomina, que contiene un 5% de suero bovino fetal (FBS), a 37 °C en atmósfera de 5% CO₂. Las células se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de 15.000 células/ml 24 horas de tratamiento previo. El estrés del RE se obtuvo mediante la adición de medio fresco que contenía 2,5 µg/ml de tunicamicina (Sigma-Aldrich), junto con los inhibidores de fosfatasa eIF2α (0,2-5µM). El medio se cambió 6 horas después por medio fresco que contenía inhibidores de fosfatasa (0,2-5µM). Los inhibidores se disolvieron en DMSO (50 mM) y el DMSO se utilizó como un tratamiento simulado. La viabilidad celular se evaluó midiendo la reducción de WST-8 [2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfonil)-2H-tetrazolio] en formazán usando el kit-8 de recuento de la viabilidad celular (Dojindo) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, 48 horas después del tratamiento con tunicamicina. La citoprotección de estrés del RE se mide en términos del aumento de porcentaje en las células viables (en relación con el control) posterior al estrés del RE. El resultado para el ejemplo 1 de la invención se muestra en la figura 1.

Evaluación de los índices de traducción en células no estresadas (Prueba 2)

15 **[0173]** Las células HeLa (80.000 células/ml) se sembraron en placas de 12 pocillos 24 h antes de cada experimento y, fueron tratadas o no, con compuestos (50 µM) durante 0, 5, 1, 2.5h, 5 y 7.5h. Al final de cada punto de tiempo, se añadió 30,6 µCi/ml 35 S-metionina (EasyTag, Perkin Elmer) al medio de cultivo durante 10 min a 37 °C. Después de etiquetado, las células se lavaron con PBS enfriado con hielo y se lisaron en 75 µl de tampón de Laemmli. Los lisados se sometieron a sonicación, hervidos a 95 °C durante 5 min y se resolvieron en geles de gradiente al 4-12% NuPAGE. Los geles fueron teñidos con Coomassie Brilliant Blue R-250 y se analizaron con fósforo fotografía.

Evaluación de los índices de traducción en células estresadas (Prueba 3)

25 **[0174]** Los tratamientos se llevaron a cabo como para medir la traducción en células no estresadas, excepto que la tunicamicina (2,5 mg/ml) se añadió junto con los compuestos. El resultado para el ejemplo 1 de la invención se muestra en la figura 3.

Inmunoprecipitaciones (Prueba 4)

30 **[0175]** Las células HeLa (80.000 células/ml) fueron incubadas el día antes de los tratamientos indicados, transfectadas con plásmidos de expresión GFP-PPP1 R15A o FLAG-PPP1 R15B utilizando Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Dos días después de la transfección, las células se trataron durante 6 h con los compuestos (50 µM) y después se lavaron en PBS y se lisaron en tampón IP (50 mM Tris pH 7.4, NaCl 150 mM, 0,2% de Triton X-100, 10% de glicerol, y cóctel inhibidor de la proteasa libre de EDTA). Los lisados fueron aclarados por centrifugación a 15.000 g durante 15 min a 4 °C y preseleccionados en esferas de proteína G durante 1 hora a 4 °C. Las proteínas se inmunoprecipitaron con anticuerpo de GFP 1.5 µl (JL-8, Clontech, 632380), unidas con 20 µl de esferas de proteína G-sefarosa (GE Healthcare, 17-0618-01). A continuación, las esferas se lavaron 3 veces con tampón IP frío y se hirvieron en 50 µl de tampón de Laemmli (Tris-HCl 25 mM pH 40 6.8, 1% de SDS, DTT 25 mM, 7.5% de glicerol, 0.05% azul de bromofenol). Los complejos de proteínas inmunoprecipitadas (17 µl) se separaron en geles de gradiente al 4-12% NuPAGE (Invitrogen), se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa reforzada con Optitran BA-S 83 y se mostraron con GFP y anticuerpos PP1 (sc-7482, Santa Cruz).

45 Ensayo de aequorina funcional para receptor adrenérgico α_{2A} (Prueba 5)

[0176] Las células CHO-K1 que coexpresan apoaequorina mitocondrial, Ga 16 y receptor adrenérgico α_{2A} humano recombinante crecidas hasta la fase semilogarítmica en un medio de cultivo sin antibióticos fueron separadas con PBS-EDTA, se centrifugaron y se resuspendieron en DMEM/F12 de HAM con HEPES, sin rojo de fenol + 0,1% de tampón libre de proteasa BSA en una concentración de 1 x 10⁶ células/ml. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 4 horas con coelenterazina h. Cada día de la prueba, el agonista de referencia (UK14304) se ensayó para evaluar el rendimiento del ensayo y determinar EC₅₀. A continuación, 50 µl de la suspensión celular se mezcló con 50 µl de agonista de prueba en una placa de 96 pocillos. La emisión resultante de la luz se registró usando el sistema de control funcional de fármacos Hamamatsu de 6000 luminómetros. Para estandarizar la emisión de la luz registrada (determinación del "100% de la señal") a través de la placa y a través de 50 los diferentes experimentos, algunos de los pocillos contenían 100 µM de digitonina o una concentración saturante de AT (20µM). Los datos de respuesta a la dosis de los compuestos de prueba se analizaron con el software XLfit (IDBS) usando regresión no lineal aplicada a un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal.

[0177] El resultado para el ejemplo 1 de la invención se muestra en la figura 4. Favorablemente, en contraste con el guanabenz, el ejemplo 1 no se considera un potente agonista alfa-2. Esta pérdida en la actividad adrenérgica alfa-2 hace que el compuesto sea terapéuticamente útil en el tratamiento de los trastornos reivindicados en este documento. La ausencia de actividad adrenérgica alfa-2 significa que el compuesto se puede administrar en una dosificación adecuada para el tratamiento de los trastornos reivindicados en este documento, pero sin ningún efecto significativo sobre la presión arterial, evitando así la necesidad de coadministrarse con un conocido antagonista adrenérgico alfa-2 (un bloqueador alfa).

Evaluación de la selectividad

10

[0178] La selectividad se infiere de los resultados de las pruebas 1, 2, 3 y 5:

Un inhibidor selectivo de la PPP1 R15A debe proteger a las células contra el estrés del RE (Prueba 1), no debe inhibir la traducción en células no estresadas (Prueba 2), debe prolongar la atenuación de la traducción después la tunicamicina (Prueba 3), y debe disociar selectivamente holofosfatasa PPP1 R15A-PP1 pero no holofosfatasa PPP1 R15B-PP1 (Prueba 4).

15

Resultados

20 **[0179]** Los resultados de las pruebas 1 a 4 para los compuestos seleccionados de la invención se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1:

	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Evaluación de la selectividad
Ex	Supervivencia después del estrés del RE (aumento %)	Traducción Inhibición en células no estresadas	Traducción Atenuación después de Tm	Disociación PPP1R15A1PP1 o PPP1 R15B/PP1b	Selectividad hacia PPP1 R15A o PPP1R15Ba
1	180	NO	prolongada	Disociación PPP1 R15A1PP1 PERO NO PPP1 R15B/PP1b	Inhibe selectivamente PPP1R15A, NO PPP1R15B
2	40	Sí	prolongada		Inhibe tanto PPP1 R15A como PPP1R15B
3	80	Sí	prolongada		Inhibe preferentemente PPP1 R15A
4	100	Sí	prolongada		Inhibe tanto PPP1 R15A como PPP1R15B
6	120	NO	prolongada		Inhibe selectivamente PPP1 R15A, no B
7	160	Sí	prolongada	Disociación PPP1R15A1PP1 Y PPP1R15B/PP1b	Inhibe tanto PPP1 R15A como PPP1R15B
8	100	Sí	prolongada		Inhibe tanto PPP1 R15A como PPP1R15B
9	20				
13	60-80				

15	160	NO	prolongada	Potencialmente selectiva
16	140	Sí		Potencialmente no selectiva
^a Se deduce a partir de la inhibición de la traducción en células estresadas/no estresadas ^b Confirma la selectividad hacia la PPP1 R15A-PP1 o falta de la misma.				

Ensayos celulares

Material y procedimientos

5

[0180] Las células del cultivo de células y reactivos 293T se mantuvieron en Medio de Cultivo Eagle Modificado de Dulbecco suplementado con suero bovino fetal al 10% y se transfectaron en placas de 6 o 12 pocillos utilizando el procedimiento de fosfato de calcio que conduce, por lo general, a una eficiencia de la transfección del 70%. De forma rutinaria, se sembraron 45.000 células/ml antes de la transfección como se describe en (Rousseau y col., 2009). La construcción de mielina POS63del-DSred se describe en (Pennuto y col., 2008), la construcción de la huntingtina se describe en (Rousseau y col., 2009), la construcción de SOD1A4V se describe en (Munch y col., 2011) y la construcción de P23H se describe en (Mendes y Cheetham 2008).

10

Microscopía fluorescente

15

[0181] Las células transfectadas se fijaron con un 4% de paraformaldehído y se marcaron con los anticuerpos indicados. Las micrografías se tomaron a una magnificación de 100X en un microscopio confocal Leica TCS SP2AOBS o un microscopio de fluorescencia Leica DMRB.

20 Inmunotransferencia

[0182] De forma rutinaria, el 70% de células confluentes de un pocillo de una placa de 12 pocillos se lisaron en 140 µl de tampón de Laemmli en ebullición (25 mM Tris-HCl, pH 6,8, 1% de SDS, 25 mM de diotritol, 7,5% de glicerol, 0,05 % de azul de bromofenol) para el análisis de la inmunotransferencia. 18 µl de extractos de proteína se cargaron en geles NuPAGE 2-12% y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa reforzada con Optitrans BA-S 83 (Whatman y Schleicher y Schuell). La igualdad de carga de extractos de proteína analizados por inmunotransferencia se controló mediante tinción y vimentina de Ponceau Red (los datos no se muestran). Las membranas se saturaron en 5% de leche descremada en polvo en una solución salina tamponada con fosfato y se probaron con anticuerpos Htt 2b4 o anticuerpos de HA para mostrar SOD1 marcado con HA. El anticuerpo secundario apropiado acoplado a la peroxidasa se mostró utilizando el kit quimioluminiscente SuperSignal West Pico (Pierce). Las imágenes quimioluminiscentes fueron adquiridas mediante el Chemi-Smart 5000 (Vilber-Lourmat) que permite la detección cuantitativa de quimioluminiscencia. Las señales de interés se cuantificaron utilizando ImageJ.

25

30

Ensayo de Charcot Marie Tooth 1 B (Prueba 6)

35

[0183] La supresión de la serina 63 de la P0 (P0S63del) causa neuropatía de Charcot-Marie-Tooth 1 B en humanos y una neuropatía desmielinizante similar en ratones transgénicos. La proteína mutante se pliega mal y se acumula en el RE, induce la UPR y no puede ser incorporado en la mielina (D'Antonio y col., 2009, J Neurosci Res, 87, 3241-3249). Las células 293T se transfectaron con la etiqueta P0S63 del (P0S63del-DSred) y se analizaron por microscopía confocal, 48h después de la transfección en presencia o ausencia del compuesto de la fórmula (I). De acuerdo con la metodología descrita en (Pennuto y col., 2008), se marcaron las células con P0S63del-DSred retenida en el RE. La figura 4 muestra que en las células no tratadas, la P0S63del se acumula en el RE pero el ejemplo 1 evita esta acumulación. Ya que la acumulación de P0 mal plegada causa CMT-1 B y habiendo demostrado que el ejemplo 1 reduce la acumulación de la proteína causante de la enfermedad, el compuesto de la fórmula (I) debe ser útil para tratar la CMT-1 B, así como otras formas de CMT donde la proteína causante de la enfermedad está mal plegada y retenida en el RE.

40

45

Ensayo de la enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (Prueba 7)

[0184] Se probó la acumulación de un fragmento aminoterminal de huntingtina mutante (Htt48Q) relacionada con la enfermedad de Huntington y la SOD1 mutante (A4V), relacionada con la esclerosis lateral amiotrófica.

50

5 **[0185]** Se utilizó un procedimiento descrito previamente en WO/2008/041133. Las células 293T se transfectaron con plásmidos que codifican la Htt48 o SOD1A4V y se trataron con el ejemplo 1 en DMSO o DMSO solo 4 horas después de la transfección. Se recogieron lisados SDS 48 horas después de la transfección y se analizaron en un NuPAGE seguido de inmunotransferencia con anticuerpo de huntingtina (2B4) o HA (SOD1). La figura 5 muestra las cuantificaciones de la señal en inmunotransferencias, normalizado a las células no tratadas. El ejemplo 1 reduce la acumulación de ambas proteínas. Después de haber demostrado que el ejemplo 1 reduce la acumulación de las proteínas que causan la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, el compuesto de la fórmula (I) debe ser útil para el tratamiento de tales enfermedades, así como otras enfermedades neurodegenerativas causadas por la acumulación de proteínas mal plegadas.

10

Ensayo de agregación de rodopsina P23H (Prueba 8)

15 **[0186]** Se probó la acumulación de rodopsina relacionada con la retinitis pigmentosa como se ha descrito (Mendes & Cheetham 2008).

15

20 **[0187]** Las células 293T se transfectaron con el plásmido que codifica el mutante P23H de la rodopsina y se trataron con el ejemplo 1 en DMSO o solo DMSO 4 horas después de la transfección. Las células se analizaron por microscopía. La Figura 6 muestra las células con o sin agregados. El ejemplo 1 reduce los agregados. Ya que la acumulación de la rodopsina mal plegada causa RP y habiendo demostrado que el ejemplo 1 reduce la acumulación de la proteína causante de la enfermedad, el compuesto de la fórmula (I) debería ser útil para tratar la retinitis pigmentosa.

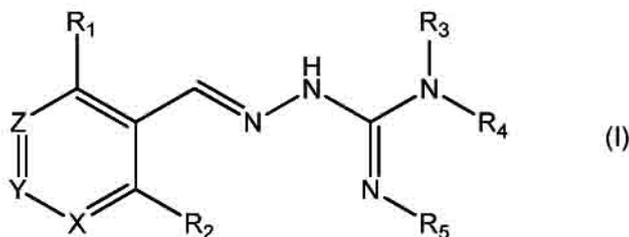
Los ejemplos 1 y 6 se confirman los inhibidores selectivos de la PPP1 R15A.

25 Los ejemplos 2, 4, 7, 8 inhiben tanto la PPP1 R15A como B.

30 **[0188]** Aunque la invención se ha descrito en conexión con realizaciones preferentes específicas, debe entenderse que la invención, como se reivindica, no debe limitarse indebidamente a dichas realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son obvias para los expertos en los campos relevantes, están destinadas a ser cubiertas por la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

una forma tautomérica del mismo
en el que:

R₁ es alquilo, Cl, F o Br;

10 R₂ es H o F;

R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;

R₄ está seleccionado de entre C(O)R₆;

R₅ es H;

o R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente se sustituye con uno o más grupos

15 R₁₀;

R₆ está seleccionado de entre R₇, OR₇ y NR₈R₉;

R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalqueno, heterociclilo y

arilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o

20 más grupos R₁₀;

cada R₁₀ está independientemente seleccionado de entre halógeno, OH, CN, COO-alquilo, aralquilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo COOH,

CO alquilo, CO-arilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, CF₃, alquilo y alcoxi;

X y Z son cada uno independientemente CR₁₁, e Y está seleccionado de entre CR₁₁ y N;

25 R₁₁ es H o F;

para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el estrés por mal plegamiento proteico y, en particular, con la acumulación de proteínas mal plegadas, elegidas entre neuropatía de Charcot Marie Tooth;

síndrome severo de Dejerine-Sottas, enfermedades de la retina, preferentemente retinitis pigmentosa, ciliopatías de la retina, degeneración macular o retinopatía diabética y ELA.

30

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R₁ es Cl, Br, Me, o F, más preferentemente, Cl;

R₂ es H;

35 Y es CR₁₁ o Y es N;

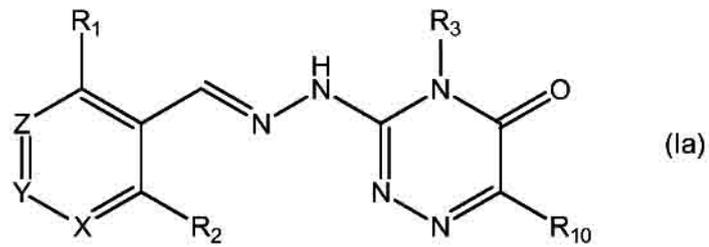
R₃ y R₄ son ambos H, o R₃ es H y R₄ es C(O)R₆;

R₆ es Me o OMe; y/o

R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que, opcionalmente, está sustituido con uno o más grupos R₁₀.

40

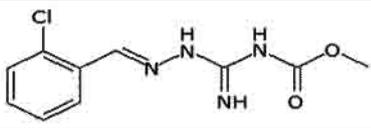
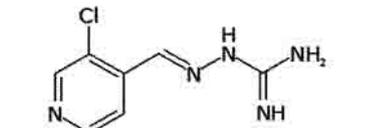
3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que dicho compuesto es de la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



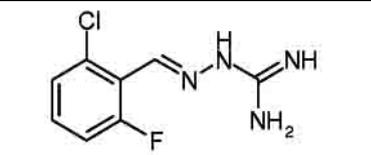
una forma tautomérica del mismo
 5 en la que R₁, R₂, R₃ y R₁₀ son tal como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se selecciona de entre los siguientes:

Ejemplo 1	
Ejemplo 2	
Ejemplo 3	
Ejemplo 4	
Ejemplo 6	
Ejemplo 7	
Ejemplo 8	

Ejemplo 9	
Ejemplo 13	

(Continuación)

Ejemplo 15	
Ejemplo 16	

5 una forma tautómerica del mismo, o una sal aceptable del mismo.

5. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 que es el ejemplo 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 que es el ejemplo 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

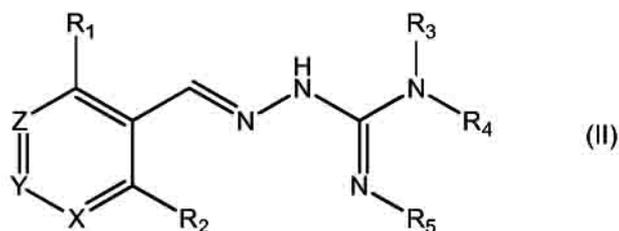
7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 que es el ejemplo 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el trastorno es la neuropatía de Charcot Marie Tooth.

9. Un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

20



una forma tautómerica del mismo

25 en el que:

R₁ es alquilo, Cl, F o Br;

R₂ es H o F;

R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;

R₄ está seleccionado de entre C(O)R₆;

30 R₅ es H;

o R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente se sustituye con uno o más grupos R₁₀;

R₆ está seleccionado de entre R7, OR7 y NR8R9;

R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R₁₀;

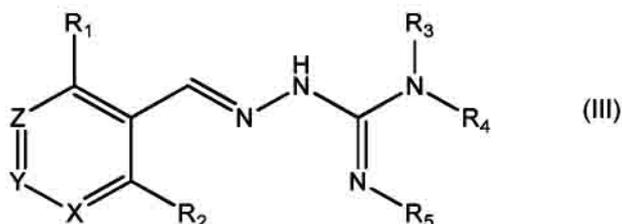
5 cada R₁₀ está independientemente seleccionado de entre halógeno, OH, CN, NO₂, COO-alquilo, aralquilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo COOH, CO-alquilo, CO-arilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, CF₃, alquilo y alcoxi;

X y Z son cada uno independientemente CR₁₁, e Y es N; y

R₁₁ es H o F;

10

10. Un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 una forma tautomérica del mismo

en el que:

R₁ es alquilo, Cl, F o Br;

R₂ es H o F;

20 R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;

R₄ está seleccionado de entre H y C(O)R₆;

R₅ es H;

o R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que opcionalmente se sustituye con uno o más grupos R₁₀;

25 R₆ está seleccionado de entre R7, OR7 y NR8R9;

R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R₁₀;

30 cada R₁₀ está independientemente seleccionado de entre halógeno, OH, CN, NO₂, COO-alquilo, aralquilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo COOH, CO-alquilo, CO-arilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, CF₃, alquilo y alcoxi;

X y Z son cada uno independientemente CR₁₁, e Y está seleccionado de entre CR₁₁ y N; y

R₁₁ es H o F;

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 de la fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

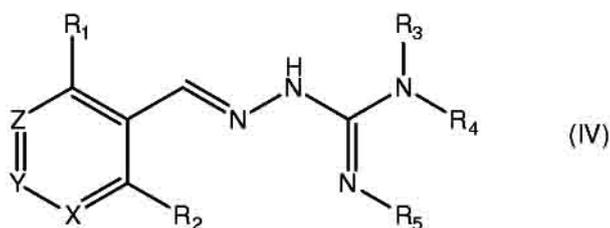
35



en el que R₁, R₂, R₃ y R₁₀ son tal como se definen en la reivindicación 10.

40

12. Un compuesto de la fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



una forma tautomérica del mismo en la que:

- 5 R₁ es alquilo o Br;
 R₂ es H;
 R₃ está seleccionado de entre H y alquilo;
 R₄ está seleccionado de entre H y C(O)R₆;
 R₅ es H;
- 10 o R₄ y R₅ están unidos para formar un grupo heterocíclico que, opcionalmente, está sustituido con uno o más grupos R₁₀;
 R₆ está seleccionado de entre R₇, OR₇ y NR₈R₉;
 R₇, R₈ y R₉ están cada uno independientemente seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, aralquilo, cicloalqueno, heterociclilo y arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₁₀;
- 15 cada R₁₀ está independientemente seleccionado de entre halógeno, OH, CN, NO₂, COO-alquilo, aralquilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo COOH, CO-alquilo, CO-arilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, CF₃, alquilo y alcoxi;
 X y Z son CH cada uno e Y es CR₁₁,
 R₁₁ es H o F;
- 20 13. Un compuesto seleccionado de entre los siguientes, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

Ejemplo 7	
Ejemplo 8	
Ejemplo 9	
Ejemplo 13	
Ejemplo 16	

o una forma tautomérica de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 mezclado con un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

15. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 y un segundo agente activo.

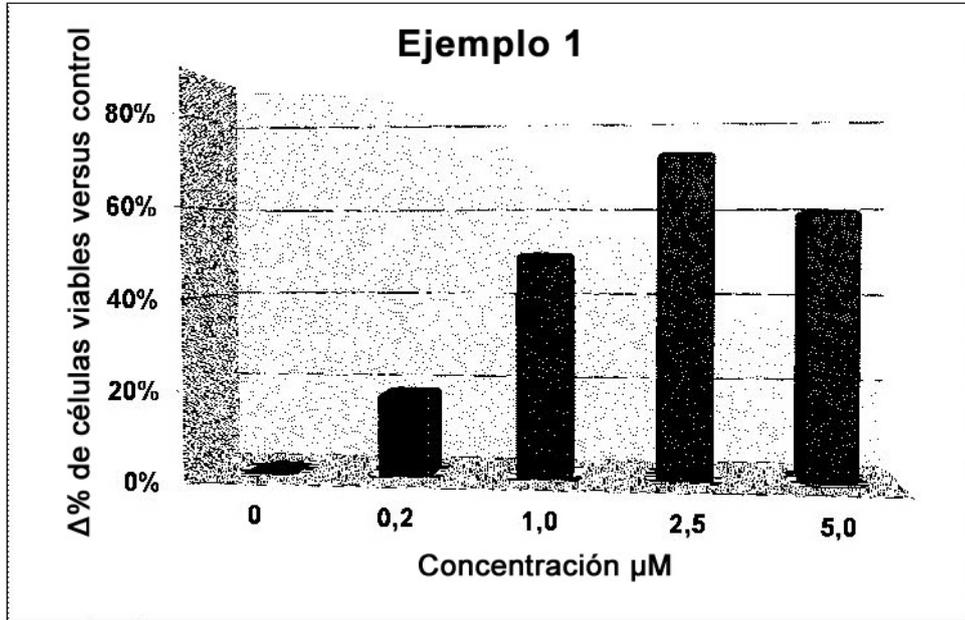


FIGURA 1

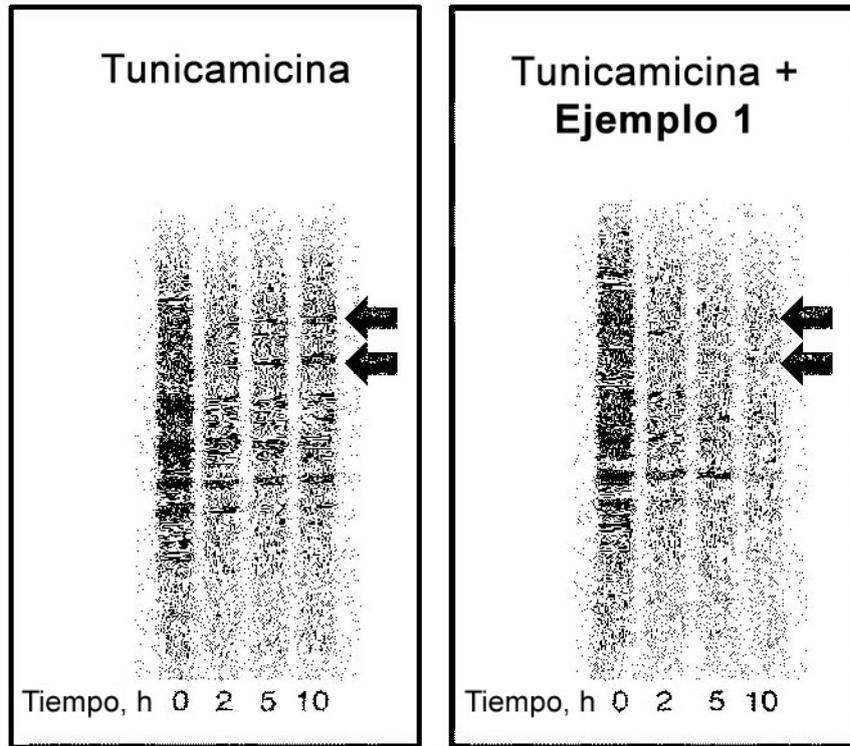


FIGURA 2

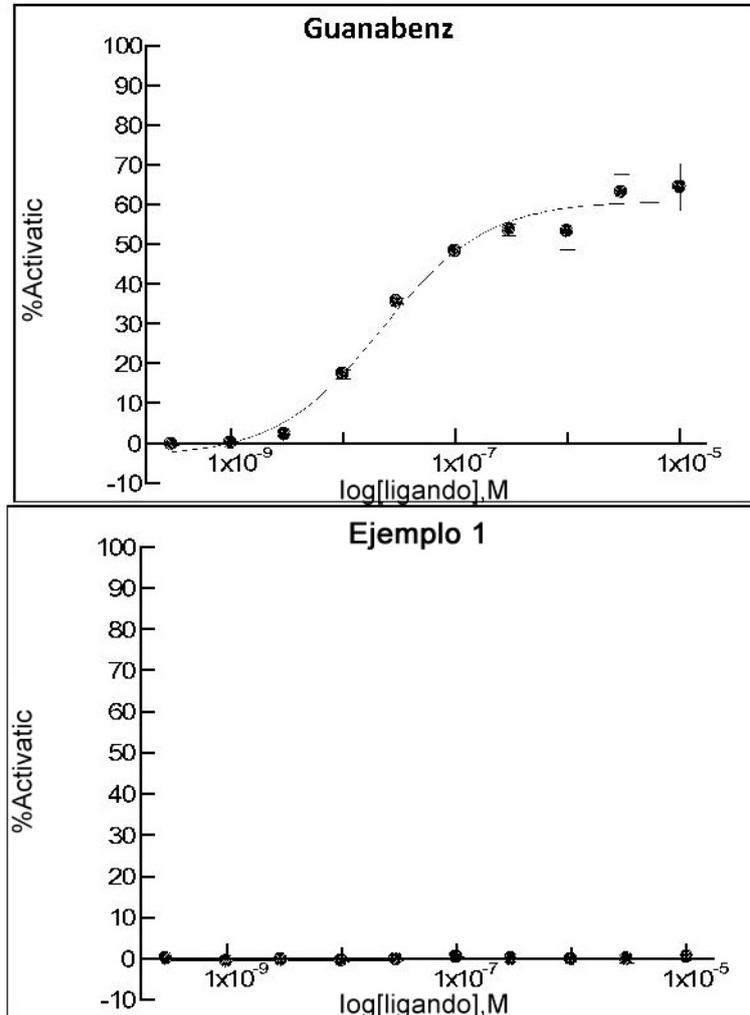


FIGURA 3

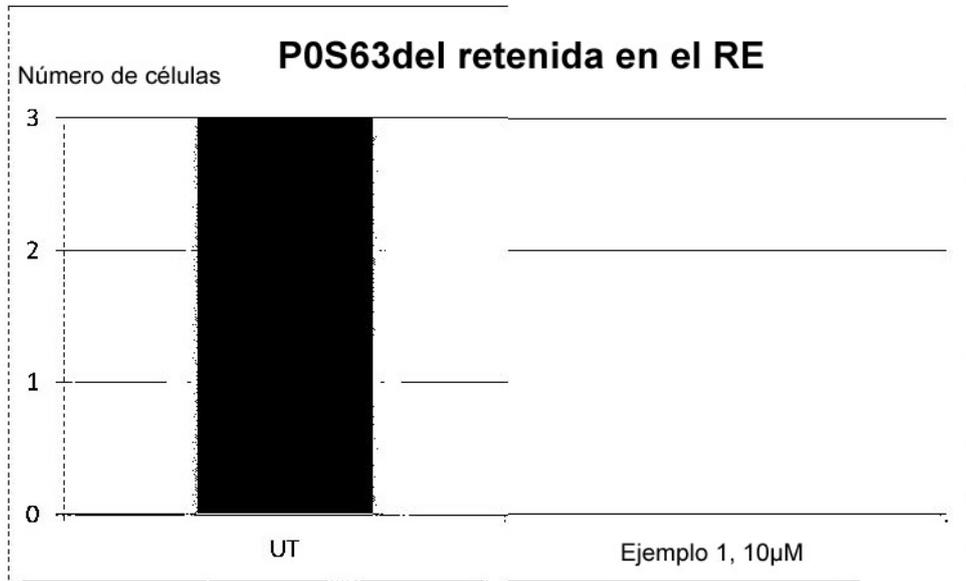


FIGURA 4

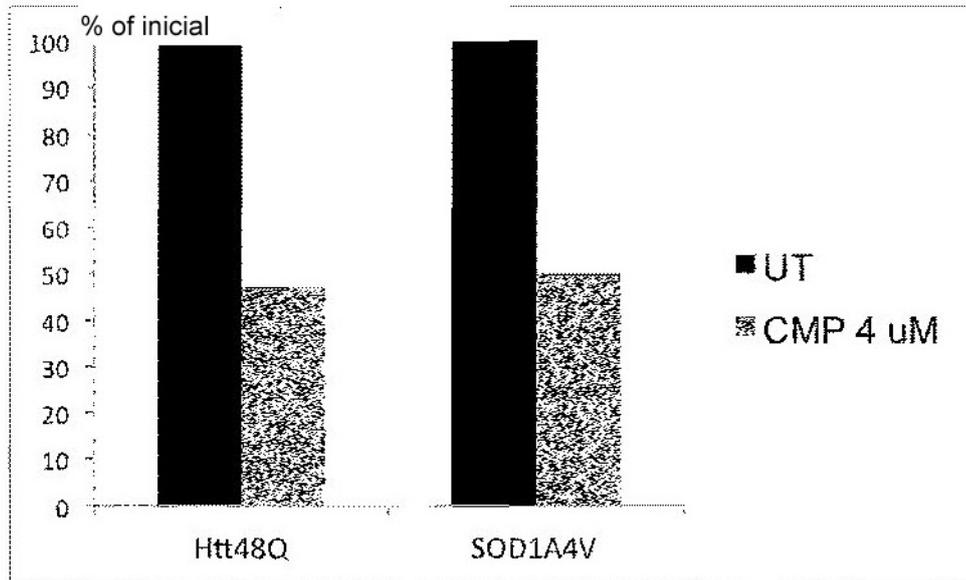


FIGURA 5

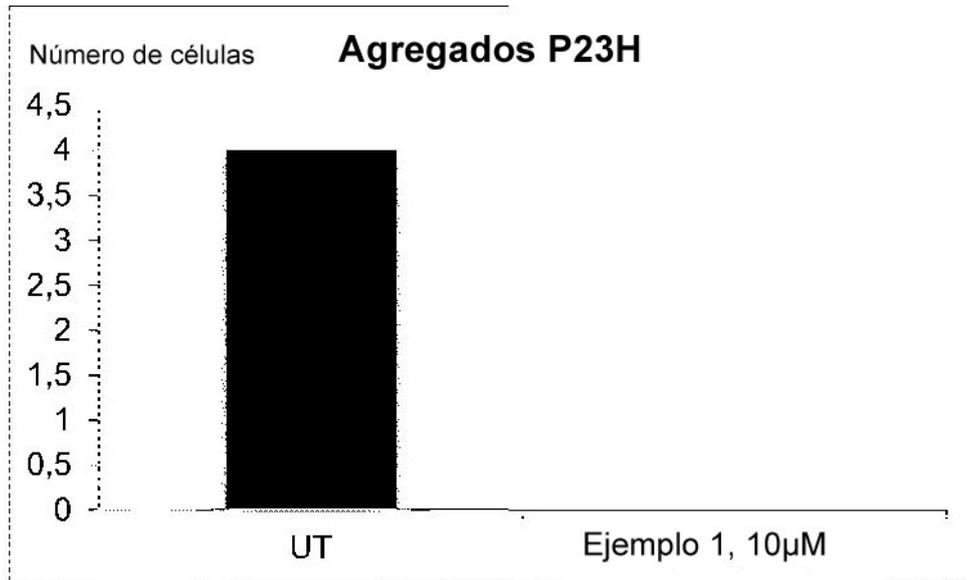


FIGURA 6