

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 368**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7072 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07H 19/067 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026865**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14775026 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2968385**

54 Título: **Derivados del nucleósido uridina, composiciones y métodos de uso**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361780219 P

27.09.2013 US 201361883604 P

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

02.10.2018

73 Titular/es:

TUFTS UNIVERSITY (100.0%)

**136 Harrison Avenue
Boston, MA 02111, US**

72 Inventor/es:

**HAYDON, PHILIP, G. y
LEE, JINBO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 684 368 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 del nucleósido uridina, composiciones y métodos de uso

5 Campo de la invención

Esta divulgación se refiere a compuestos, composiciones y métodos de tratamiento de trastornos neuronales, que incluyen trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson) y lesión traumática del CNS, dolor, síndrome de Down (DS), glaucoma y afecciones inflamatorias.

10

Antecedentes de la invención

Los receptores P₂Y son receptores acoplados a proteína G (GPCRs) que se activan selectivamente por nucleótidos extracelulares naturales, que incluyen, por ejemplo, nucleótidos de adenina y pirimidina. Hay dos grupos de receptores P₂Y: los receptores similares a P₂Y₁ acoplados a G_q, incluidos los subtipos P₂Y_{1,2,4,6,11}; y los receptores similares a P₂Y₁₂ acoplados a G_i, incluidos los subtipos P₂Y_{12,13,14}. De los cuatro receptores P₂Y, esto es, subtipos P₂Y_{2,4,6,14}, que se pueden activar mediante nucleótidos de pirimidina, los subtipos P₂Y₂ y P₂Y₄ se activan por el trifosfato de uridina (UTP), el receptor P₂Y₆ se activa por el difosfato de uridina (UDP), y P₂Y₁₄ se activa mediante UDP o UDP-glucosa.

20

El receptor P₂Y₆ se ha implicado en una serie de trastornos, que incluyen, por ejemplo, neurodegeneración, osteoporosis, efecto isquémico en el músculo esquelético y diabetes. Se ha informado que los agonistas del receptor P₂Y₆ contrarrestan la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral α en células de astrocitoma e inducen protección en un modelo de músculo esquelético isquémico de la pierna trasera. También se informó que el receptor P₂Y₆ desempeña un papel en la fagocitosis en células microgliales cuando se activa por su agonista endógeno UDP. Véase, por ejemplo, Malmisjo et al. BMC Pharmacol. 2003, 3, 4; Balasubramanian et al. Biochem. Pharmacol. 2010, 79, 1317-1332; Kim et al. Cell. Mol. Neurobiol. 2003, 23, 401-418; Mamedova et al. Pharmacol. Res. 2008, 58, 232-239; Korcok et al. J. Biol. Chem. 2005, 58, 232-239; y Koizumi et al. Nature, 2007, 446, 1091-1095. Estos informes sugieren que los ligandos del receptor P₂Y₆ son de interés en la búsqueda de nuevos tratamientos para las afecciones relacionadas con el receptor P₂Y₆. Los agonistas del receptor P₂Y₆ se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 99/09998 y WO 2013/049686.

25

30

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos ligandos, tales como agonistas, de la actividad del receptor P₂Y₆ que sean útiles en preparaciones terapéuticas para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor, que incluyen neurodegeneración, lesión cerebral traumática y dolor.

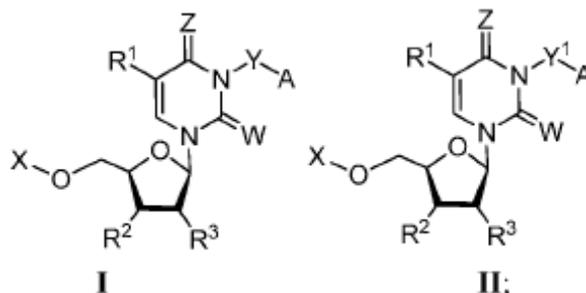
35

Resumen

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

40

La presente divulgación aborda la necesidad antes mencionada proporcionando los compuestos de fórmulas I y II:



45

en los que las variables son como se definen en este documento, junto con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En determinadas realizaciones, estos compuestos son capaces de modular la actividad del receptor P₂Y₆, ya sea directa o indirectamente, esto es, estos compuestos son compuestos moduladores del receptor P₂Y₆. En determinadas realizaciones, los compuestos como se describen en este documento son agonistas del receptor P₂Y₆, que, directa o indirectamente, activan el receptor P₂Y₆. Los compuestos de fórmulas I (que incluyen la fórmula I-A y la fórmula I-B) y II se pueden usar para tratar las afecciones como se describe en este documento.

50

La presente divulgación también proporciona composiciones que comprenden los compuestos descritos en este documento. La divulgación también incluye el uso de los compuestos descritos en este documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las afecciones descritas en este documento.

55

En otro aspecto de la divulgación, se proporcionan métodos para estudiar la actividad del receptor P₂Y₆ usando los agonistas de la divulgación, que incluyen los compuestos de todas las fórmulas descritas en este documento, todos

los compuestos individuales descritos en este documento, y todos sus profármacos y sales. Por ejemplo, las células en cultivo se pueden poner en contacto con uno o más de los compuestos proporcionados en este documento y se puede evaluar su impacto sobre la actividad del receptor P₂Y₆, así como sobre la función celular. Tales estudios son útiles para evaluar el uso de agonistas de la divulgación como herramientas de investigación in vitro para evaluar la actividad del receptor P₂Y₆ y su impacto celular y bioquímico en diferentes tipos de células.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para modular la actividad del receptor P₂Y₆ usando uno o más de los compuestos descritos en este documento, o sus profármacos y/o sales. Por ejemplo, la invención proporciona un método para modular la actividad del receptor P₂Y₆ en un paciente que lo necesite administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en este documento, o sus profármacos y/o sales. De forma similar, la invención proporciona un método para modular la actividad del receptor P₂Y₆ en un paciente que lo necesite administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en este documento, o sus profármacos y/o sal en una composición farmacéutica.

En otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para tratar trastornos neuronales, que incluyen trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson) y lesión traumática del CNS, dolor, síndrome de Down (SD), glaucoma y afecciones inflamatorias en un sujeto que lo necesite o en riesgo de usar un compuesto descrito en este documento.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos para disminuir la carga de placa, mejorar la función cognitiva, disminuir o retrasar el deterioro cognitivo, mejorar o restablecer la memoria, potenciar la plasticidad sináptica o mejorar la potenciación a largo plazo del hipocampo administrando a un sujeto en necesidad o en riesgo del mismo un agonista del receptor P₂Y₆. También se proporcionan métodos para mejorar el aclaramiento de beta amiloide. Los sujetos que lo necesiten incluyen sujetos que tienen la enfermedad de Alzheimer (incluidos los sujetos sospechosos de tener la enfermedad de Alzheimer). Los sujetos adicionales que lo necesiten son sujetos que tienen síndrome de Down, y la administración de un agonista del receptor P₂Y₆ o un compuesto modulador del receptor P₂Y₆ se usa para tratar el síndrome de Down mejorando la función cognitiva, disminuyendo el deterioro cognitivo, mejorando o restaurando la memoria, mejorando la potenciación del hipocampo a largo plazo, potenciando la plasticidad sináptica o mejorando el aclaramiento de beta amiloide. Otros sujetos que lo necesiten son sujetos que tienen enfermedad de Parkinson. Ejemplos de agonistas del receptor P₂Y₆ se describen en este documento.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos para eliminar o de otra forma disminuir la alfa sinucleína extracelular, disminuir la acumulación intracelular de alfa sinucleína, y/o disminuir o prevenir la formación de cuerpos de Lewy en un sujeto que lo necesite administrando un agonista del receptor P₂Y₆ al sujeto. En determinadas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un sujeto que tiene enfermedad de Parkinson, y la administración de un compuesto de la divulgación proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, mejorando o previniendo deterioro motor adicional asociado con la enfermedad de Parkinson y/o mejorando o previniendo el deterioro de la memoria y otros síntomas de la neurodegeneración. Sin estar limitados por la teoría, la fagocitosis de la alfa sinucleína extracelular, que puede ser promovida por los agonistas del receptor P₂Y₆, disminuye la acumulación extracelular e intracelular de alfa sinucleína, así como la formación de cuerpos de Lewy y la neurodegeneración resultante.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de tratamiento del glaucoma administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos, sales o profármacos descritos en este documento. En determinadas realizaciones, la administración de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos, sales o profármacos puede disminuir la presión intraocular en el sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos, sales o profármacos según la presente divulgación. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para reducir la concentración en plasma de una o más citoquinas en el plasma de un sujeto, tal como un sujeto con una afección inflamatoria. Citoquinas apropiadas se describen en este documento. En cualquier caso, la divulgación proporciona numerosos ejemplos de afecciones inflamatorias que se pueden tratar (por ejemplo, el sujeto que lo necesite tiene una afección inflamatoria descrita en este documento). En determinadas realizaciones, al sujeto se le administra una cantidad eficaz de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria no es la enfermedad de Alzheimer y/o el sujeto que se está tratando no tiene, y/o no ha sido diagnosticado con, y/o no se sospecha que tenga la enfermedad de Alzheimer.

En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar una afección inflamatoria caracterizada, en todo o en parte, por IL-12 elevada y/o actividad aumentada de IL-12 administrando un compuesto, sal o profármaco de la divulgación. Las condiciones de ejemplo se describen en este documento. De forma similar, la divulgación proporciona un método para tratar una afección inflamatoria caracterizada, en todo o en parte, por niveles elevados de uno o más de IL-4, IL-10 o IL-12. También se proporcionan métodos para reducir la concentración en plasma de una o más de cualquiera de estas citoquinas en plasma.

En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de uno o más de: artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable o esclerosis múltiple.

5 En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento, tales como en un sujeto en riesgo de desarrollar la afección, iniciando el tratamiento antes del inicio de uno o más síntomas y/o antes de lograr un nivel de declive al que por lo general se inicia el tratamiento de cuidado estándar. En tales realizaciones profilácticas, la divulgación contempla, en determinadas realizaciones, que el tratamiento retrasa el inicio de los síntomas y/o retrasa la disminución adicional y/o reduce la gravedad de los síntomas.

10 La divulgación contempla combinaciones de cualquiera de los aspectos y/o realizaciones descritos en este documento. Por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en este documento, tales como cualquiera de los compuestos moduladores de P_2Y_6 (por ejemplo, compuestos que modulan la actividad del receptor P_2Y_6) descritos en este documento, se pueden usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento, tal como administrando una cantidad eficaz para un sujeto que lo necesite. De forma similar, cualquiera de los compuestos descritos en este documento se puede proporcionar como composiciones, tales como composiciones farmacéuticas, y cualquiera de tales composiciones farmacéuticas se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

20 Descripción detallada de las figuras

25 La figura 1 muestra imágenes de microscopía de dos fotones de las placas de amiloide marcadas con metoxiX04 en la corteza del barril en ratones PSAPP vivos: imagen (A) en el día 1; (B) vista ampliada de la porción de la imagen en el recuadro blanco de la figura 1A, en la que el plasma sanguíneo se marcó con rodamina dextrano; (C) vista ampliada de la porción de la imagen en el recuadro blanco de la figura 1A, donde las flechas indican placas centrales densas; (D) imagen de la misma área de imagen en el día 4, después de la inyección de UDP; (E) vista ampliada de la porción de la imagen en el recuadro blanco de la figura 1D, en la que el plasma sanguíneo se marcó con rodamina dextrano; y (F) vista ampliada de la porción de la imagen en el recuadro blanco de la figura 1D, donde las flechas indican placas centrales densas.

35 La figura 2 muestra un análisis cuantitativo del número de placas, carga de placa y tamaño de la sección transversal de placas individuales en la corteza del barril en ratones PSAPP después del tratamiento con UDP o fluido espinal cerebral artificial (ACSF): (A) análisis cuantitativo del número de placas; (B) análisis cuantitativo de la carga de placa; (C) análisis cuantitativo del tamaño de la sección transversal de las placas; (D) El tratamiento con UDP reduce la carga de placa como se muestra mediante reducciones significativas en las proporciones de carga de placa en el día 4/día 1; y (E) el tratamiento con UDP reduce el número de placas como se muestra mediante reducciones significativas en las proporciones de carga de placa en el día 4/día 1.

40 La figura 3 muestra el análisis inmunohistoquímico postmortem de la carga de placa en la corteza y el hipocampo de ratones PSAPP después del tratamiento con UDP. En el análisis inmunohistoquímico se usaron los anticuerpos específicos del péptido beta amiloide $\beta 1-40$ y $\beta 1-42$ en el análisis inmunohistoquímico: (A) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-40$ en el día 1; (B) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-40$ en el día 4, después del tratamiento con UDP; (C) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-42$ en el día 1; y (D) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-42$ el día 4, después del tratamiento con UDP.

45 La figura 4 muestra la cuantificación de la carga de placa (%) en la corteza y el hipocampo de los ratones PSAPP después del tratamiento con UDP o ACSF. En la cuantificación se usaron los anticuerpos específicos del péptido beta amiloide $\beta 1-40$ y $\beta 1-42$. (A) carga de placa (%) en la corteza usando tinción de $\beta 1-40$; (B) carga de placa (%) en el hipocampo usando tinción de $\beta 1-40$; (C) carga de placa (%) en la corteza usando tinción de $\beta 1-42$; (D) carga de placa (%) en el hipocampo usando tinción de $\beta 1-42$; (E) el tratamiento UDP disminuyó el nivel soluble de $A\beta 40$ detectado con ELISA; y (F) el tratamiento con UDP disminuyó el nivel soluble de $A\beta 42$ detectado con ELISA.

50 La figura 5 muestra un análisis inmunohistoquímico postmortem de la carga de placa en la corteza y el hipocampo de ratones PSAPP después de inyección intraperitoneal (i.p.) de 3-fenacil-UDP durante 2, 4 y 6 días consecutivos. En el análisis se usó el anticuerpo específico beta-amiloide $\beta 1-40$. (A) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-40$ sin tratamiento con 3-fenacil-UDP; (B) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-40$ después de la inyección intraperitoneal de 3-fenacil-UDP durante 2 días consecutivos; (C) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-40$ después de la inyección intraperitoneal de 3-fenacil-UDP durante 4 días consecutivos; y (D) análisis inmunohistoquímico usando $\beta 1-40$ después de la inyección intraperitoneal de 3-fenacil-UDP durante 6 días consecutivos.

55 La figura 6 muestra la cuantificación de la carga de placa (%) en la corteza (Cx) y el hipocampo (Hp) de los ratones PSAPP después del tratamiento con 3-fenacil-UDP o control de vehículo durante 2, 4, 6 días consecutivos y durante 6 días + 2 semanas. Los controles de vehículo usados para la administración de compuestos intracerebroventricular

(icv) e intraperitoneal (ip) fueron ACSF y solución salina, respectivamente. En la cuantificación se usó el anticuerpo específico péptido beta amiloide β 1-40. (A) carga de placa (%) en la corteza usando tinción de β 1-40; (B) carga de placa (%) en el hipocampo usando tinción de β 1-40; (C) carga de placa A β 40 (%) en hipocampo después de una semana de tratamiento diario con 3-fenacil-UDP (PSB0474) a tres dosis; (D) carga de placa A β 42 (%) en hipocampo después de una semana de tratamiento diario con 3-fenacil-UDP (PSB0474) a tres dosis; (E) carga de placa A β 40 (%) en la corteza después de una semana de tratamiento diario con 3-fenacil-UDP (PSB0474) a tres dosis; y (F) carga de placa A β 42 (%) en la corteza después de una semana de tratamiento diario con 3-fenacil-UDP (PSB0474) en tres dosis.

La figura 7 muestra el comportamiento de congelación (% de congelación) de ratones PASPP en estudios de acondicionamiento de miedo después del tratamiento con ACSF o UDP: (A) comportamiento de congelación (% de congelación) de ratones PASPP 5 minutos después del tratamiento con ACSF y UDP; (B) análisis del porcentaje de congelación total de ratones PSAPP tratados con ACSF o UDP; y (C) usando la prueba de acondicionamiento de miedo contextual, los ratones PSAPP tratados con ACSF (barra blanca) mostraron significativamente menos tiempo de congelación en comparación con el tipo silvestre de la misma edad (barra lineal), lo que sugiere los déficits de memoria en PS1/APP; El tratamiento UDP 3 días antes de la prueba mejoró significativamente el comportamiento de congelación (barra negra) en comparación con el tratamiento con ACSF.

La figura 8 muestra la potenciación a largo plazo del hipocampo (LTP) registrada como potencial postsináptico excitatorio de campo (fEPSP) % en ratones PSAPP, con estimulación de alta frecuencia (HFS), 100 pulsos a 100 Hz, cuatro veces en intervalos de 20 segundos: (A) LTP deprimida (fEPSP %) en la sinapsis colateral schaffer dentro del área CA1 del hipocampo en ratones PSAPP envejecidos (PSAPP +/+), en comparación con compañeros de camada (PSAPP -/-); (B) aumento de LTP (fEPSP%) en ratones PSAPP después del tratamiento con UDP o ACSF; (C) análisis de la potenciación de los últimos 15 minutos, como pendiente de fEPSP (%), en ratones PSAPP.

La figura 9 muestra el comportamiento de congelación (como % de congelación) de ratones PASPP en estudios de acondicionamiento de miedo después del tratamiento con 3-fenacil-UDP (PSB0474). (A) comportamiento de congelación (% de congelación) de compañeros de camada de control (PSAPP -/-), y ratones PASPP 5 minutos después del tratamiento con control de vehículo salino o con 3-fenacil-UDP (PSB0474) en dos dosis diferentes, esto es 1 μ g/ml y 1 mg/ml; (B) análisis del porcentaje total de congelación de ratones PSAPP; y (C) usando la prueba de acondicionamiento de miedo contextual, los ratones PSAPP tratados con ACSF (barra blanca) mostraron un tiempo de congelación significativamente menor en comparación con el tipo salvaje de la misma edad (barra lineal), demostrando los déficits de memoria en PS1/APP; un tratamiento de una semana con 1 μ g/kg de 3 fenacil-UDP (PSB0474) (barra gris) rescató el déficit de memoria en comparación con el tratamiento del vehículo (barra blanca).

La figura 10 muestra la activación dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando compuestos de la presente divulgación, donde los compuestos se probaron para la activación del receptor P₂Y₆ midiendo los cambios de Ca²⁺ inducidos por el receptor con el indicador fluorescente de Ca²⁺ fluo-4: (A) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ que usa la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 6; (B) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 3; (C) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 4; (D) activación por dosis-respuesta del uso de la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 1; (E) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 5; (F) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 32; (G) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 33; (H) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 34; (I) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 35; (J) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 36; y (K) activación por dosis-respuesta del receptor P₂Y₆ usando la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 37.

La figura 11 muestra el comportamiento de congelación (porcentaje de congelación) de ratones PASPP en estudios de acondicionamiento de miedo después del tratamiento con control de vehículo o el derivado de difosfato del compuesto 5: usando la prueba de acondicionamiento de miedo contextual en ratones PSAPP tratados con control de vehículo (barra negra) mostraron significativamente menos tiempo de congelación comparado con el tipo salvaje de la misma edad (barra blanca), sugiriendo los déficits de memoria en PSAPP; la administración del derivado de difosfato del compuesto 5 antes del ensayo mejoró significativamente el comportamiento de congelación (barra lineal) en comparación con el tratamiento de control, lo que indica que el derivado de difosfato del compuesto 5 restaura la memoria.

La figura 12 muestra la carga de placa en la corteza (Cx) y el hipocampo (Hp) de los ratones PSAPP después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 o control de vehículo. (A) carga de placa A β (%) en la corteza después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 o control de vehículo; (B) carga de placa A β (%) en el hipocampo después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 o control de vehículo; y (C) análisis inmunohistoquímico postmortem de la carga de placa A β 42 en la corteza y el hipocampo de

ratones PSAPP después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 o control de vehículo. En el análisis se usó el anticuerpo específico beta-amiloide β 1-42.

5 La figura 13 muestra la cuantificación de la carga de placa (%) en la corteza de los ratones PSAPP después del tratamiento con el compuesto de nucleósido 5. Se usaron anticuerpos específicos de péptido beta amiloide β 1-40 y β 1-42 en la cuantificación. (A) carga de placa (%) en la corteza usando tinción de β 1-40; (B) carga de placa (%) en la corteza usando tinción de β 1-42.

10 La figura 14 resume los niveles de citoquina en plasma (pg/ml) en ratones de tipo salvaje y PSAPP tratados durante 7 días (i.p.) con vehículo o el derivado de difosfato del compuesto 5 (1 μ g/kg). Los niveles de citoquinas en plasma se miden en pg/ml. El eje x del gráfico muestra las diversas citoquinas examinadas y el eje y representa la concentración. Para cada citoquina mostrada a lo largo del eje x, el gráfico proporciona cuatro barras indicativas de los resultados para los diversos grupos de tratamiento que son, de izquierda a derecha: animales de tipo salvaje sin tratar, animales de tipo salvaje tratados con el compuesto derivado de difosfato 5, animales PSAPP no tratados, y animales PSAPP tratados con el compuesto derivado de difosfato 5.

15 La figura 15 resume los resultados de un ensayo de acondicionamiento de miedo. Se trataron ratones PSAPP diariamente durante 100 días con vehículo o compuesto 5 (10 μ g/kg, indicado en la figura como "compuesto"). El compuesto o vehículo se administró por vía intraperitoneal (i.p.). Los ratones fueron evaluados en una tarea de acondicionamiento de miedo para la formación de memoria.

20 La figura 16 resume los resultados que ilustran la disminución en la carga de placa después de 100 días de tratamiento con el compuesto 5.

25 La figura 17 resume los niveles de citoquina en plasma (pg/ml) en ratones PSAPP tratados diariamente durante 100 días con vehículo o compuesto 5 (10 μ g/kg). El compuesto o vehículo se administró por vía intraperitoneal (i.p.). La concentración de niveles de citoquinas en plasma se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. Para cada citoquina examinada, se muestran los niveles en plasma de animales tratados con vehículo o tratados con compuesto, como se representa en el eje x. Se presentan los datos para las siguientes citoquinas: IL-4, IL-9, IL-5, IL-10, IL-6, IL-12, e IL-7. Para IL-12, se analizan los niveles de solo la subunidad p40 (p40), así como los niveles de la citoquina heterodimérica (p70).

30 La figura 18 resume los niveles de citoquina en plasma (pg/ml) en ratones PSAPP tratados durante 100 días con vehículo o compuesto 5 (10 μ g/kg). El compuesto o vehículo se administró por vía intraperitoneal (i.p.). La concentración de niveles de citoquinas en plasma se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. Para cada citoquina examinada, se muestran los niveles en plasma de animales tratados con vehículo o tratados con compuesto, como se representa en el eje x. Se presentan los datos para las siguientes citoquinas: eotaxina, IL-1 α , G-CSF, IL-1 β , GM-CSF, IL-2, IFN-r, IL-3.

35 La figura 19 resume los niveles de citoquina en plasma (pg/ml) en ratones PSAPP tratados durante 100 días con vehículo o compuesto 5 (10 μ g/kg). El compuesto o vehículo se administró por vía intraperitoneal (i.p.). La concentración de niveles de citoquinas en plasma se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. Para cada citoquina examinada, se muestran los niveles en plasma de animales tratados con vehículo o tratados con compuesto, como se representa en el eje x. Se presentan los datos para las siguientes citoquinas: IL-13, KC, IL-15, LIF, IL-17, LIX, IP-10, y MCP-1.

40 La figura 20 resume los niveles de citoquinas en plasma (pg/ml) en ratones PSAPP tratados durante 100 días con vehículo o compuesto 5 (10 μ g/kg). El compuesto o vehículo se administró por vía intraperitoneal (i.p.). La concentración de niveles de citoquinas en plasma se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. Para cada citoquina examinada, se muestran los niveles en plasma de animales tratados con vehículo o tratados con compuesto, como se representa en el eje x. Se presentan los datos para las siguientes citoquinas: M-CSF, MIP2, MIG, RANTES, MIP-1a, y MIP-1b, y TNF α .

45 La figura 21 resume los niveles de citoquina en plasma (pg/ml) en ratones PSAPP tratados durante 100 días con vehículo o compuesto 5 (10 μ g/kg), comenzando el tratamiento aproximadamente a los 3 meses. El compuesto o vehículo se administró intraperitonealmente (i.p.). La concentración de niveles de citoquinas en plasma se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. Para cada citoquina examinada, se muestran los niveles en plasma de animales tratados con vehículo o tratados con compuesto, como se representa en el eje x. Se presentan los datos para las siguientes citoquinas: IL-12, IL-13, IL-17, IL-10, MIP-1a, MIP-1b, IL-2 e IL-4.* indica p <0.05;** indica p <0.01.

50 La figura 22 resume datos adicionales obtenidos como parte del mismo estudio que en la figura 21 en el que los ratones PSAPP se trataron durante 100 días con vehículo o compuesto 5, comenzando el tratamiento aproximadamente a los 3 meses. La carga de placa se evaluó en la corteza (Figura 22A) o hipocampo (Figura 22B).

Los ratones también se evaluaron en una prueba de acondicionamiento de miedo de memoria (Figura 22C). En la figura 22A, *** indica $p < 0.01$. En las figuras 22B y 22C, * indica $p < 0.02$.

La figura 23 resume los niveles de citoquinas en plasma (pg/ml) en ratones PSAPP tratados durante 7 días con vehículo o compuesto 5 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), comenzando el tratamiento aproximadamente a los 6 meses después del inicio de los síntomas en estos ratones PSAPP. El compuesto o vehículo se administró intraperitonealmente (i.p). La concentración de niveles de citoquinas en plasma se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. Para cada citoquina examinada, se muestran los niveles en plasma de animales tratados con vehículo o tratados con compuesto, como se representa en el eje x. Se presentan los datos para las siguientes citoquinas: IL-12, IL-13, IL-17, IL-10, MIP-1a y TNFalfa. * indica $p < 0.05$; ** indica $p < 0.005$; *** indica $p < 0.0005$.

La figura 24 resume datos adicionales obtenidos como parte del mismo estudio que en la figura 23 en el que los ratones PSAPP se trataron durante 7 días con vehículo o compuesto 5 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), comenzando el tratamiento aproximadamente a los 6 meses después del inicio de los síntomas en estos ratones PSAPP. La carga de placa se evaluó en la corteza (Figura 24A, panel superior) y el hipocampo (Figura 24A, panel inferior). Además de la carga de placa, se evaluó el tamaño de placa (Figura 24B). * indica $p < 0.05$.

La figura 25 resume los datos que evalúan la liberación de citoquina de células THP-1 humanas tratadas in vitro con vehículo o el antagonista P_2Y_6 MRS 2578 (N° CAS 711019-86-2). La concentración de citoquina secretada en los medios de cultivo se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. Para cada citoquina examinada, se muestran los niveles de citoquina liberados en los medios de cultivo después del tratamiento con vehículo o MRS 2578, como se representa en el eje x. Los resultados para las siguientes citoquinas se representan: fractalquina (Figura 25A), PDGF-BB (Figura 25B) e IL-7 (Figura 25C). El tratamiento con MRS 2578 aumentó la liberación de cada una de estas tres citoquinas de células THP-1 humanas, en relación con el tratamiento con control de vehículo. La liberación aumentada se ensaya midiendo la concentración de la citoquina en el sobrenadante del cultivo celular después del tratamiento. * indica $p < 0.05$; ** indica $p < 0.02$; *** indica $p < 0.002$.

La figura 26 resume los datos que evalúan la concentración de citoquina (IL-7) liberada de células THP-1 humanas tratadas in vitro con vehículo, compuesto 5, el antagonista P_2Y_6 MRS 2578 o ambos compuestos 5 y MRS 2578. La concentración de citoquina secretada en el medio de cultivo se mide en pg/ml, como se representa en el eje y. El tratamiento con MRS 2578 aumentó la liberación de IL-7 a partir de células THP-1 humanas. El tratamiento con el compuesto 5 disminuyó la liberación de IL-7 a partir de células THP-1 humanas, y este efecto se anuló mediante el cotratamiento con MRS 2578. * indica $p < 0.05$.

Descripción detallada de la invención

A. Definiciones

A menos que se defina lo contrario en este documento, los términos científicos y técnicos usados en esta solicitud tendrán los significados que comúnmente comprenden los expertos en el arte. Generalmente, nomenclatura usada en relación con, y técnicas de, química, cultivo de células y tejidos, biología molecular, biología celular y del cáncer, neurobiología, neuroquímica, virología, inmunología, microbiología, farmacología, genética y química de proteínas y ácidos nucleicos, descrita en este documento, son los bien conocidos y comúnmente usados en la técnica.

Los métodos y técnicas de la presente divulgación se realizan generalmente, a menos que se indique lo contrario, según métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de esta memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); y Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Los términos químicos usados en este documento se usan según el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica por "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Todas las anteriores, y cualesquiera otras publicaciones, patentes y solicitudes de patentes publicadas a las que se hace referencia en esta solicitud se incorporan específicamente por referencia en este documento. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluidas sus definiciones específicas, controlará.

El término "agente" se usa en este documento para indicar un compuesto químico (tal como un compuesto orgánico o inorgánico, una mezcla de compuestos químicos), una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, incluyendo partes de los mismos también como anticuerpos humanizados, quiméricos y humanos y anticuerpos monoclonales, una proteína o porción de los mismos, por ejemplo, un péptido, un lípido, un carbohidrato), o un extracto hecho de materiales biológicos tales como bacterias, plantas, hongos o células o tejidos de animales (particularmente mamíferos) Los agentes incluyen, por ejemplo, agentes que se conocen con respecto

a la estructura y aquellos que no se conocen con respecto a la estructura. La actividad moduladora del receptor P₂Y₆ (tal como actividad agonista directa o indirecta) de tales agentes puede hacerlos apropiados como "agentes terapéuticos" en los métodos y composiciones de esta divulgación.

5 Un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren a un animal humano o no humano. Estos términos incluyen mamíferos, tales como humanos, primates, animales de ganado (incluyendo bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

10 El "tratamiento" de una afección o paciente se refiere a la toma de medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio, mejora o ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados con un trastorno neuronal, que incluye neurodegeneración y lesión cerebral traumática, así como también dolor. En determinadas realizaciones, el tratamiento puede ser profiláctico. Ejemplos de resultados clínicos beneficiosos se describen en este documento.

15 La "administración" o "administración de" una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto se puede llevar a cabo usando uno de una variedad de métodos conocidos para los expertos en el arte. Por ejemplo, un compuesto o un agente se puede administrar por vía intravenosa, arterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, ocular, sublingual, oral (por ingestión), intranasal (por inhalación), intraespinal, intracerebral y transdérmica (por absorción, por ejemplo, a través de un conducto cutáneo). Un compuesto o agente también se
 20 puede introducir apropiadamente por dispositivos poliméricos recargables o biodegradables u otros dispositivos, por ejemplo, parches o bombas, o formulaciones, que proporcionan la liberación prolongada, lenta o controlada del compuesto o agente. La administración también se puede realizar, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces y/o durante uno o más períodos extendidos. En algunos aspectos, la administración incluye tanto la administración directa, incluida la autoadministración, como la administración indirecta. la administración, incluido el acto de
 25 prescribir un fármaco. Por ejemplo, como se usa en este documento, un médico que ordena a un paciente que se autoadministre un fármaco, o que el fármaco se administre por otro y/o que proporcione a un paciente una receta para un medicamento es administrar el fármaco al paciente.

30 Los métodos apropiados de administración de una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto también dependerán, por ejemplo, de la edad del sujeto, si el sujeto está activo o inactivo en el momento de la administración, si el sujeto es cognitivamente deteriorado en el momento de la administración, el alcance de la alteración y las propiedades químicas y biológicas del compuesto o agente (por ejemplo, solubilidad, digestibilidad, biodisponibilidad, estabilidad y toxicidad). En algunas realizaciones, un compuesto o un agente se administra por vía oral, por ejemplo, a un sujeto por ingestión. En algunas realizaciones, el compuesto o agente administrado por vía
 35 oral está en una formulación de liberación prolongada o de liberación lenta, o se administra usando un dispositivo para dicha liberación lenta o prolongada.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "dosis terapéuticamente eficaz" de un fármaco o agente es una cantidad de un fármaco o un agente que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto terapéutico pretendido.
 40 El efecto terapéutico completo no ocurre necesariamente mediante la administración de una dosis, y puede ocurrir solo después de la administración de una serie de dosis. De este modo, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede administrar en una o más administraciones. La cantidad eficaz precisa necesaria para un sujeto dependerá de, por ejemplo, el tamaño, la salud y la edad del sujeto, la naturaleza y el alcance del deterioro cognitivo u otros síntomas de la afección que se está tratando, tal como la neurodegeneración (tal como la enfermedad de
 45 Alzheimer), el dolor y la lesión cerebral traumática, los productos terapéuticos o combinación de productos terapéuticos seleccionados para administración, y el modo de administración. El trabajador calificado puede determinar fácilmente la cantidad eficaz para una situación dada mediante experimentación rutinaria.

"Ligando", como se usa en este documento, se refiere a cualquier molécula que sea capaz de unirse específicamente a otra molécula, tal como el receptor P₂Y₆. El término "ligando" incluye tanto agonistas como antagonistas. "Agonista" significa un agente que, cuando interactúa, ya sea directa o indirectamente, con una molécula biológicamente activa (por ejemplo, una enzima o un receptor) provoca un aumento en la actividad biológica de la misma. "Antagonista" significa un agente que, cuando interactúa, ya sea directa o indirectamente, con una (s) molécula (s) biológicamente activa (s) (por ejemplo, una enzima o un receptor) causa una disminución en la
 50 actividad biológica de la misma. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación modulan la actividad del receptor P₂Y₆, ya sea directa o indirectamente. En determinadas realizaciones, los compuestos agonizan la actividad del receptor P₂Y₆, por ejemplo, directamente, por ejemplo, por interacción directa con el receptor P₂Y₆, o indirectamente, por ejemplo, a través de un metabolito que interactúa con el receptor P₂Y₆. En determinadas realizaciones, se usan los compuestos de la divulgación (tales como compuestos de fórmulas I (que incluyen compuestos de fórmula IA y fórmula IB) y II y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los compuestos individuales descritos en este documento) directa o indirectamente, como
 55 agonistas del receptor P₂Y₆ o compuestos moduladores del receptor P₂Y₆, y se pueden usar en cualquiera de los métodos in vitro y/o in vivo descritos en este documento. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son en sí mismos compuestos moduladores del receptor P₂Y₆, y la divulgación abarca estos compuestos, así como sus sales y/o profármacos como agonistas de la divulgación. Otros compuestos, sales y profármacos descritos en este documento no son activos por sí mismos, sino que se convierten in vivo en
 60

compuestos que son compuestos moduladores del receptor P₂Y₆ activos. La divulgación contempla que todos dichos compuestos, sales o profármacos de la divulgación, ya sean activos por sí mismos o se conviertan en compuestos activos in vivo, se pueden usar para tratar cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

5 El término "alifático" como se usa en este documento significa un alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada. Se entiende que las realizaciones de alquenilo o alquinilo necesitan al menos dos átomos de carbono en la cadena alifática. Los grupos alifáticos por lo general contienen de 1 (o 2) a 12 carbonos, tal como desde 1 (o 2) a 4 carbonos.

10 El término "arilo" como se usa en este documento significa un sistema de anillo aromático carbocíclico monocíclico o bicíclico. El fenilo es un ejemplo de un sistema de anillo aromático monocíclico. Los sistemas de anillos aromáticos bicíclicos incluyen sistemas en los que ambos anillos son aromáticos, por ejemplo, naftilo, y sistemas en los que solo uno de los dos anillos es aromático, por ejemplo, tetralina.

15 El término "heterocíclico" como se usa en este documento significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos en cada anillo seleccionado de O, N, NH, S, SO o SO₂ en una configuración químicamente estable. En una realización del sistema de anillo bicíclico no aromático de "heterociclilo", uno o ambos anillos pueden contener dicho heteroátomo o grupos heteroátomos. En otra realización de sistema de anillo heterocíclico, un anillo heterocíclico no aromático se puede fusionar opcionalmente a un carbociclo aromático.

20 Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahydrofuranilo, 3-tetrahydrofuranilo, 2-tetrahydrotiofenilo, 3-tetrahydrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

30 El término "heteroarilo" como se usa en este documento significa un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos o grupos heteroátomos en cada anillo seleccionado entre O, N, NH o S en una configuración químicamente estable. En dicha realización del sistema de anillo aromático bicíclico de "heteroarilo", ambos anillos pueden ser aromáticos; y uno o ambos anillos pueden contener dichos grupos de heteroátomo o heteroátomos.

35 Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

45 El término "cicloalquilo o cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico bicíclico o fusionado o en puente que no es aromático. Los anillos de cicloalquenilo tienen una o más unidades de insaturación. Los ejemplos de grupos cicloalquilo o cicloalquenilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, norbornilo, adamantilo y decalinilo.

50 Como se usa en este documento, las designaciones de átomos de carbono pueden tener el número entero indicado y cualquier número entero intermedio. Por ejemplo, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo (C1-C4) es 1, 2, 3 o 4. Se debe entender que esta designación se refiere al número total de átomos en el grupo apropiado. Por ejemplo, en un heterociclilo (C3-C10), el número total de átomos de carbono y heteroátomos es 3 (como en la aziridina), 4, 5, 6 (como en la morfolina), 7, 8, 9 o 10.

55 "Sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" se usa en este documento para referirse a un agente o un compuesto según la divulgación que es una forma de sal ácida y de base terapéuticamente activa, no tóxica de los compuestos. La forma de sal de adición de ácido de un compuesto que se presenta en su forma libre como base se puede obtener tratando dicha forma de base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrácido tal como clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cíclico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. Véase, por ejemplo, el documento WO 01/062726.

65 Los compuestos que contienen protones ácidos se pueden convertir en su forma de sal de adición de base no tóxica, terapéuticamente activa, por ejemplo, sales metálicas o aminas, por tratamiento con bases orgánicas e

inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiado. Los compuestos y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente divulgación. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. Véase, por ejemplo, el documento WO 01/062726.

Muchos de los compuestos útiles en los métodos y composiciones de esta divulgación tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45,11-30. La divulgación también se refiere a todas las formas estereoisoméricas tales como las formas enantioméricas y diastereoisómeras de los compuestos o mezclas de los mismos (que incluyen todas las posibles mezclas de estereoisómeros). Véase, por ejemplo, el documento WO 01/062726.

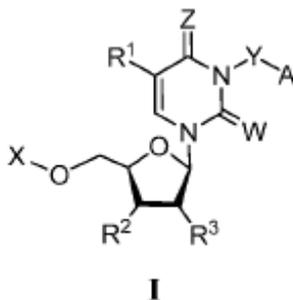
Además, ciertos compuestos que contienen grupos alquenoilo pueden existir como isómeros Z (zusammen) o E (entgegen). En cada caso, la divulgación incluye tanto la mezcla como isómeros individuales separados. Múltiples sustituyentes en un anillo de piperidinilo o azepanilo también pueden estar en relación ya sea cis o trans entre sí con respecto al plano del anillo de piperidinilo o azepanilo. Algunos de los compuestos también pueden existir en formas tautoméricas. Tales formas, aunque no se indican explícitamente en las fórmulas descritas en este documento, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación. Con respecto a los métodos y composiciones de la presente divulgación, se pretende que la referencia a un compuesto o compuestos abarque ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y mezclas de los mismos a menos que se haga referencia específicamente a la forma isomérica particular. Véase, por ejemplo, el documento WO 01/062726.

"Profármaco" o "profármaco farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, se hidroliza u oxida, en el hospedador después de la administración para formar el compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, compuestos de fórmula I o II). Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos biológicamente lábiles o escindibles (protectores) en una unidad estructural funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminor, desaminar, hidroxilar, deshioxilar, hidrolizar, deshidrolizar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar o desfosforilar para producir el compuesto activo. Los ejemplos de profármacos que usan éster o fosforamido como grupos biológicamente lábiles o escindibles (protectores) se describen en las Patentes de los Estados Unidos 6,875,751, 7,585,851, y 7,964,580, cuyas divulgaciones se incorporan en este documento como referencia. Los profármacos de esta divulgación se metabolizan para producir un compuesto de fórmula I o II, que son agonistas o moduladores del receptor P₂Y₆.

La divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la divulgación junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden usar in vitro o in vivo.

B. Derivados del nucleósido uridina y composiciones

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



o un profármaco o una sal del mismo, en el que:

A es un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, en el que el anillo aromático o no aromático está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

X se selecciona de:

-H, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, y -P(O)(OR⁵)₂, preferiblemente X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵;

Y es un enlace o un grupo alifático (C1-C5) independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

5 Z y W se seleccionan cada uno independientemente de = O, =S, =N(R⁵) y =NOR⁵;

R¹ se selecciona de:

10 -H, halógeno, -OR⁵, -CN, -CF₃, -OCF₃ y un grupo alifático (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR⁵R⁶, y -OC(O)OR⁵; preferiblemente,

15 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶ y -OC(O)R⁵;

cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de:

20 halógeno, -OR⁵, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁵, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁵)₂, -SR⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₃R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)C(O)R⁵, -C(O)CH₂C(O)R⁵, -C(S)R⁵, -C(S)OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)C(O)OR⁵, -C(O)C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -C(S)N(R⁵)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁵, -N(R⁵)N(R⁵)COR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)CON(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R⁵, -N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)C(O)R⁵, -N(R⁵)C(S)R⁵, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂, -N(COR⁵)COR⁵, -N(OR⁵)R⁵, -C(=NH)N(R⁵)₂, -C(O)N(OR⁵)R⁵, -C(=NOR⁵)R⁵, -OP(O)(OR⁵)₂, -P(O)(R⁵)₂, -P(O)(OR⁵)₂, o -P(O)(H)(OR⁵);

25 cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de:

H-,

30 (C1-C12)-alifático-,

(C3-C10)-cicloalquil- o -cicloalquenil-,

[(C3-C10)-cicloalquil o -cicloalquenil]-(C1-C12)-alifático-,

35 (C6-C10)-aril-,

(C6-C10)-aril-(C1-C12)-alifático-,

40 (C3-C10)-heterocicil-,

(C6-C10)-heterocicil-(C1-C12)-alifático-,

(C5-C10)-heteroaril-, y

45 (C5-C10)-heteroaril-(C1-C12)-alifático-;

en el que dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, en el que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10), o un heterocicillo (C3-C10); y en el que cada grupo R⁵ está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

50 R⁶ se selecciona de:

55 -R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂ y -S(O)₂R⁵;

cada aparición de R⁷ se selecciona independientemente de:

60 halógeno, -OR⁸, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁸, oxo, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁸)₂, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₃R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)C(O)OR⁸, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)N(R⁸)₂, -C(S)N(R⁸)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁸, -N(R⁸)N(R⁸)COR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)CON(R⁸)₂, -N(R⁸)SO₂R⁸, -N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)C(O)R⁸, -N(R⁸)C(S)R⁸, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(S)N(R⁸)₂, -N(COR⁸)COR⁸, -N(OR⁸)R⁸, -C(=NH)N(R⁸)₂, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(=NOR⁸)R⁸, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(R⁸)₂, -P(O)(OR⁸)₂, o -P(O)(H)(OR⁸);

65 cada aparición de R⁸ se selecciona independientemente de:

H- y (C1-C6)-alifático-

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, cada aparición de R^4 se selecciona independientemente de:

- 5 halógeno, $-OR^5$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^5$, $-N(R^5)_2$, $-SR^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_3R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)C(O)R^5$, $-C(O)CH_2C(O)R^5$, $-C(S)R^5$, $-C(S)OR^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)C(O)OR^5$, $-C(O)C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-C(S)N(R^5)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^5$, $-N(R^5)N(R^5)COR^5$, $-N(R^5)N(R^5)C(O)OR^5$, $-N(R^5)N(R^5)CON(R^5)_2$, $-N(R^5)SO_2R^5$, $-N(R^5)SO_2N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)OR^5$, $-N(R^5)C(O)R^5$, $-N(R^5)C(S)R^5$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(S)N(R^5)_2$, $-N(COR^5)COR^5$, $-N(OR^5)R^5$, $-C(=NH)N(R^5)_2$, $-C(O)N(OR^5)R^5$, $-C(=NOR^5)R^5$, $-OP(O)(OR^5)_2$, $-P(O)(R^5)_2$, $-P(O)(OR^5)_2$, o $-P(O)(H)(OR^5)$;
- 10

- En determinadas realizaciones, cada aparición de R^7 se selecciona independientemente de halógeno, $-OR^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^8$, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-SO_3R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-C(O)CH_2C(O)R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(S)OR^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-C(O)C(O)N(R^8)_2$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-OC(O)N(R^8)_2$, $-C(S)N(R^8)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^8$, $-N(R^8)N(R^8)COR^8$, $-N(R^8)N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)N(R^8)CON(R^8)_2$, $-N(R^8)SO_2R^8$, $-N(R^8)SO_2N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)C(S)R^8$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(S)N(R^8)_2$, $-N(COR^8)COR^8$, $-N(OR^8)R^8$, $-C(=NH)N(R^8)_2$, $-C(O)N(OR^8)R^8$, $-C(=NOR^8)R^8$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(R^8)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, o $-P(O)(H)(OR^8)$;
- 15
- 20

cada aparición de R^8 se selecciona independientemente de H- y (C1-C6)-alifático-

- En algunas realizaciones, cada aparición de R^7 se selecciona independientemente de $-OR^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^8$, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-SO_3R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-C(O)CH_2C(O)R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(S)OR^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-C(O)C(O)N(R^8)_2$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-OC(O)N(R^8)_2$, $-C(S)N(R^8)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^8$, $-N(R^8)N(R^8)COR^8$, $-N(R^8)N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)N(R^8)CON(R^8)_2$, $-N(R^8)SO_2R^8$, $-N(R^8)SO_2N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)C(S)R^8$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(S)N(R^8)_2$, $-N(COR^8)COR^8$, $-N(OR^8)R^8$, $-C(=NH)N(R^8)_2$, $-C(O)N(OR^8)R^8$, $-C(=NOR^8)R^8$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(R^8)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, o $-P(O)(H)(OR^8)$;
- 25
- 30

cada aparición de R^8 se selecciona independientemente de H- y (C1-C6)-alifático-

- De acuerdo con determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, donde Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . Por ejemplo, Y es $-CH_2-$.
- 35

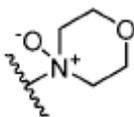
En algunas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es: (i) fenilo no sustituido; o (ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y C1-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7).

- En algunas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:
- 40

(i) fenilo no sustituido;

- 45 (ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y C1-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7); o

(iii)

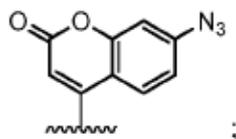


- En algunas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:
- 50

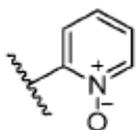
(i) fenilo no sustituido;

- 55 (ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y C1-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7);

(iii)

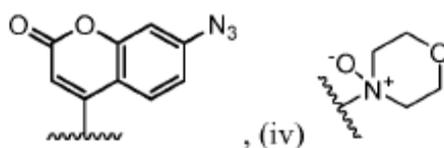


o
(iv)

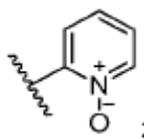


5 En algunas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:

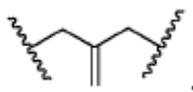
10 (i) fenilo no sustituido; (ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y Cl-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7),
(iii)



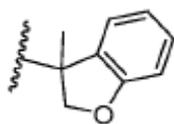
15 o (v)



20 y cuando Y es



A no es



25 Según determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, I-A o I-B, como se describe en este documento, donde Y es un grupo C1-alifático o C1-alquileo opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. Por ejemplo, Y es -CH₂-. En algunas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático o C1-alquileo (por ejemplo, -CH₂-) opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:

30 (i) fenilo no sustituido;
(ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y Cl-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7).

35 En algunas realizaciones, las condiciones o excepciones descritas anteriormente para la fórmula I son realizaciones de la fórmula I-A o I-B. En otras palabras, en determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-A o I-B, sujeto a una cualquiera o más de las condiciones negativas expuestas anteriormente para la fórmula I.

Con respecto a la fórmula I, I-A, I-B o II, se entiende que, según lo requiera el contexto, el término "anillo" cuando se usa para la variable A se puede usar para referirse a "sistema de anillo".

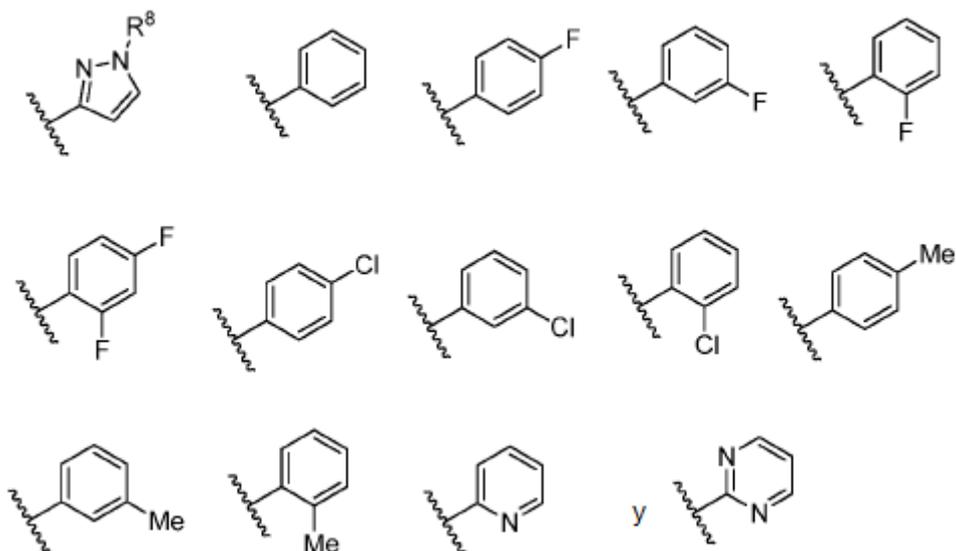
5 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Y es un enlace o un grupo (C2-C5)-alifático independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En algunas realizaciones, Y es un grupo C2 alifático opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En algunas realizaciones, Y es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^4)_2-$, tal como $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. En otras realizaciones, Y es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^4)_2-$, donde cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno. En algunas realizaciones, Y es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^4)_2-$, donde ambas apariciones de R^4 son $-\text{F}$. En otra realización, Y es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^4)_2-$, donde cada aparición de R^4 es independientemente un grupo alifático (C1-C3). En otra realización más, Y es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^4)_2-$, donde ambas apariciones de R^4 son $-\text{CH}_3$.

10 En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, tal como una sal de sodio. En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A o I-B, tal como una sal de sodio.

15 En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula I, A es un anillo aromático (C5-C10) que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que el anillo aromático está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^7 . En algunas realizaciones, A es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido que tiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

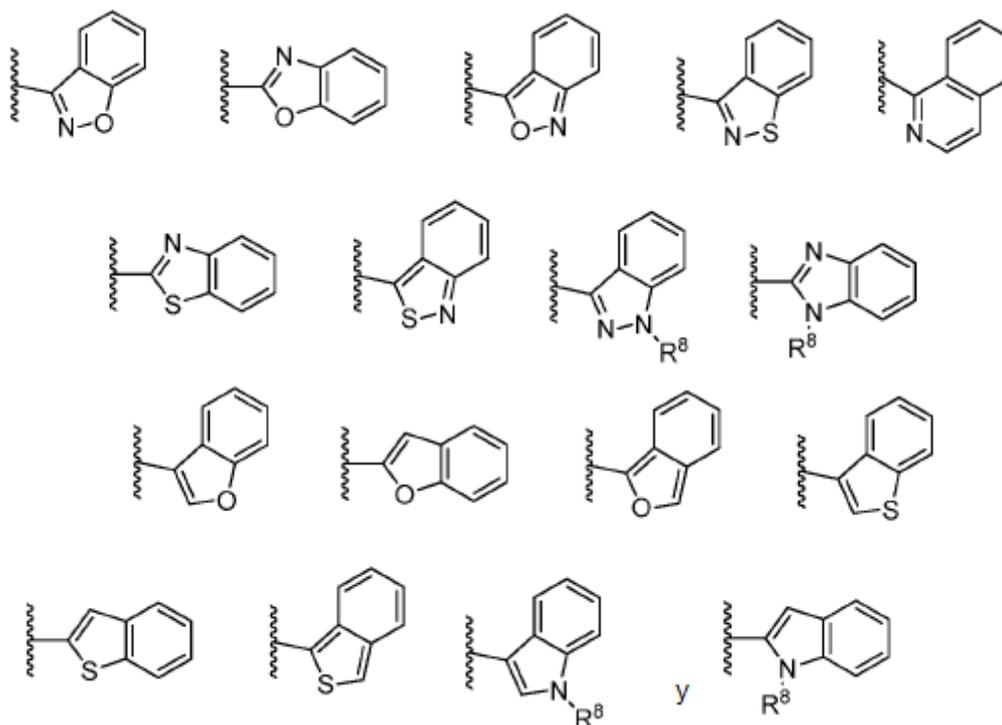
20 En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico, tal como un heteroarilo bicíclico que contiene al menos N (por ejemplo, que contiene al menos un heteroátomo que es N, tal como que contiene de uno a tres heteroátomos o que contiene hasta cuatro heteroátomos, donde al menos un heteroátomo es N). En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, un sistema de anillo aromático) que contiene al menos un N. En algunas realizaciones, A contiene al menos un N, y cuando A está sustituido, R^7 no es un sustituyente oxo. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O S. En algunas realizaciones, A contiene al menos un N. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, tal como un heteroarilo bicíclico que contiene al menos un N (por ejemplo, que contiene al menos un heteroátomo que es N, tal como que contiene de uno a tres heteroátomos o que contiene hasta cuatro heteroátomos, en el que al menos un heteroátomo es N).

35 En algunas realizaciones, A puede ser un grupo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido seleccionado de:

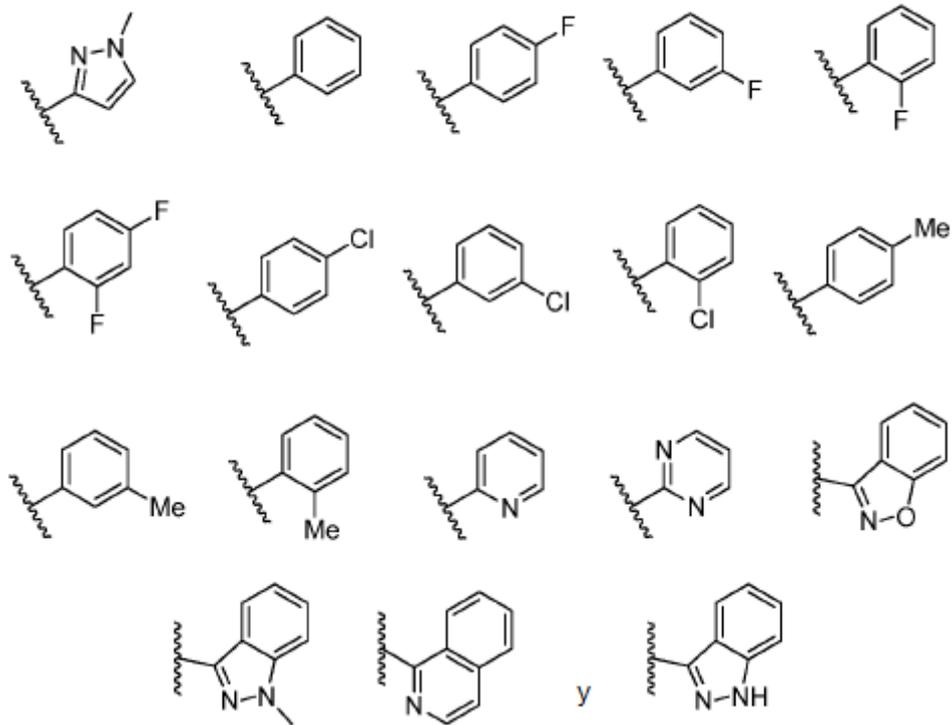


40 en las que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En algunas de estas realizaciones, Y es un enlace o un grupo alifático (C2-C5) independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En algunas de estas realizaciones, Y es un grupo C2 alifático independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^4 . En determinadas realizaciones, A no es fenilo.

- 5 En algunas realizaciones de fórmula I, A es un anillo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido que contiene dos anillos aromáticos fusionados de 6 miembros, en la que el anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido puede contener hasta 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido que contiene un anillo aromático de 6 miembros fusionado a un anillo aromático de 5 miembros, en la que el anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido puede contener hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Estos son ejemplos de sistemas de anillo. Por ejemplo, A puede ser un grupo aromático bicíclico (por ejemplo, heteroarilo bicíclico) seleccionado de:

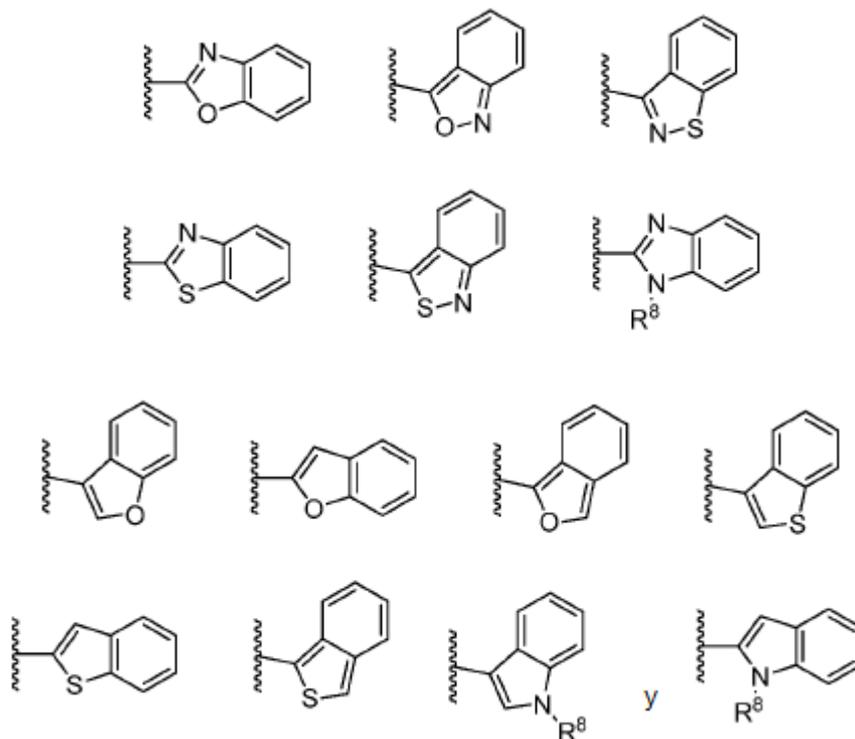


en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En algunas realizaciones, A es un grupo aromático seleccionado de:

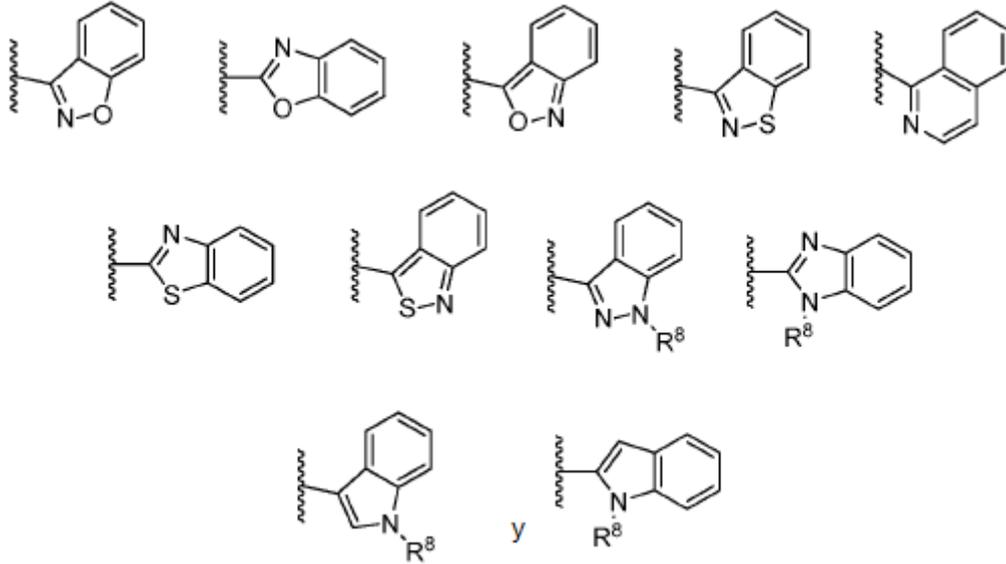


5 en las que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En algunas de estas realizaciones, Y es un enlace o un grupo alifático (C2-C5) independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^4 seleccionados independientemente. En algunas de estas realizaciones, Y es un grupo C2-alifático independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^4 seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico (por ejemplo, heteroarilo bicíclico) seleccionado de:

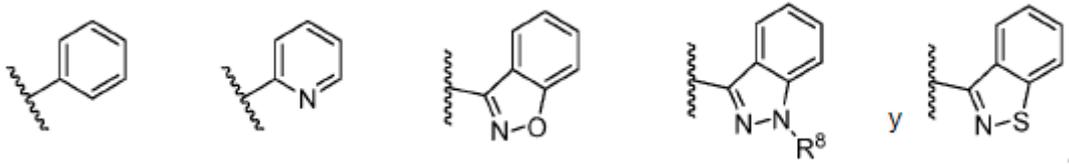


en las que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En cierta realización, A es un grupo aromático bicíclico (por ejemplo, un sistema de anillo) (por ejemplo, heteroarilo bicíclico) seleccionado de:



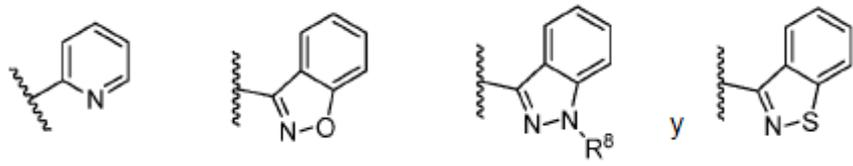
5 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

En determinadas realizaciones, A se selecciona de:



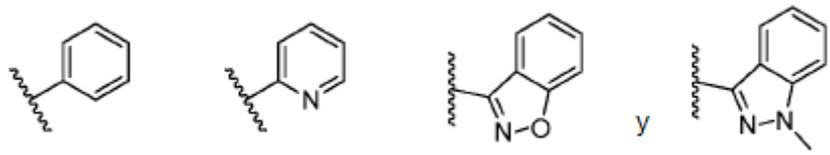
10 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

En determinadas realizaciones, A se selecciona de:



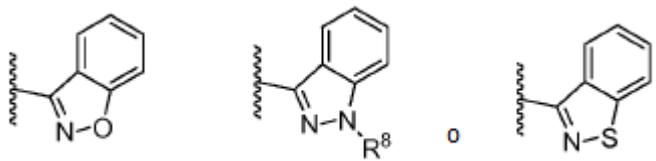
15 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

En determinadas realizaciones, A se selecciona de:



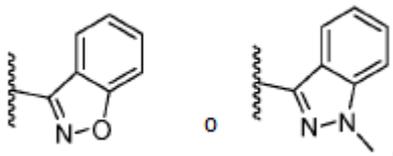
20 en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

En algunas realizaciones, A se selecciona de:



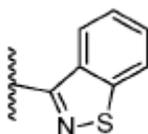
opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

- 5 En algunas realizaciones, A es

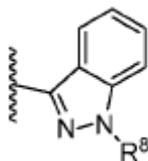


opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

- 10 En determinadas realizaciones, A es

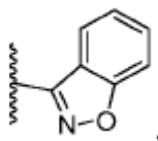


opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En determinadas realizaciones, A es



- 15 opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 , en el que R^8 no es metilo.

En otra realización, A es



- 20 opcionalmente sustituido con uno o más R^7 . En algunas de las realizaciones anteriores de A, cada aparición de R^7 se selecciona independientemente de halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, alifático C1-C4 (por ejemplo, alquilo C1-C4) y $-O$ (alifático C1-C4) (por ejemplo, $-O$ (alquilo C1-C4)).

- 25 En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I, donde X es $-H$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$. En algunas realizaciones, X es $-H$. En otras realizaciones, X es una unidad estructural de profármaco que se escinde en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto en la que X es H. En algunas realizaciones, X es $-P(O)(OR^5)_2$. En algunas realizaciones, X es una unidad estructural de profármaco que se escinde en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto en el que X es $-P(O)(OR^5)_2$, tal como PO_3H_2 , o una sal del mismo.

- 30 En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula I, donde R^1 es $-H$, bromo, yodo, metilo, etilo o $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^1 es $-H$.

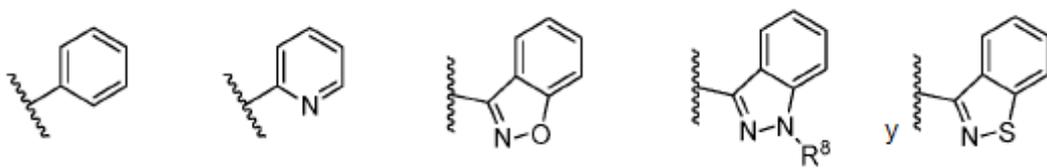
- 35 Según determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, donde Z es $=O$ o $=S$. En algunas realizaciones, Z es $=O$.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación tiene un W que es $=O$ o $=S$. En algunas realizaciones, W es $=O$.

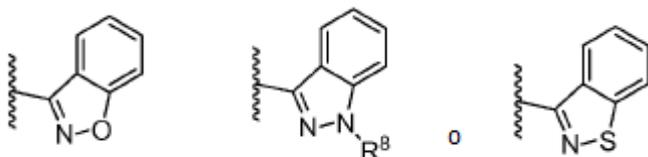
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, donde R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-OR^5$. En algunas realizaciones, R^2 es $-OH$. En otra realización, R^3 es $-OH$.

5 La divulgación también incluye diversas combinaciones de A, X, Y, Z, W, R^1 , R^2 y R^3 como se describió anteriormente. Estas combinaciones pueden a su vez combinarse con uno o todos los valores de las otras variables descritas anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Y es un grupo alifático C1- o C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 y X es $-H$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$. En otra realización, Y es un grupo alifático C1- o C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; X es $-H$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$; y Z es = O. En otra realización, Y es un grupo alifático C1- o C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; X es $-H$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$; Z es = O; y W es = O. En otra realización más, Y es un grupo alifático C1- C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; X es $-H$, $-C(O)R^5$,

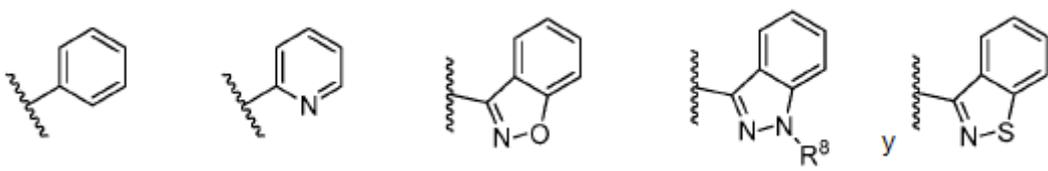
10 o $-C(O)OR^5$; Z es = O; W es = O; y R^1 se selecciona de $-H$, bromo, yodo, metilo, etilo y $-CF_3$, por ejemplo, R^1 es $-H$. En una realización adicional, Y es un grupo alifático C1- o C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; X es $-H$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$; Z es = O; W es = O; y R^1 se selecciona de $-H$, bromo, yodo, metilo, etilo y $-CF_3$; y A se selecciona de los siguientes grupos:



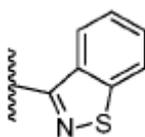
20 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 , por ejemplo, A está opcionalmente sustituido



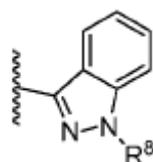
25 En una realización adicional, Y es un grupo alifático C1- o C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; X es $-H$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$; Z es = O; W es = O; y R^1 se selecciona de $-H$, bromo, yodo, metilo, etilo y $-CF_3$; A se selecciona del siguiente grupo:



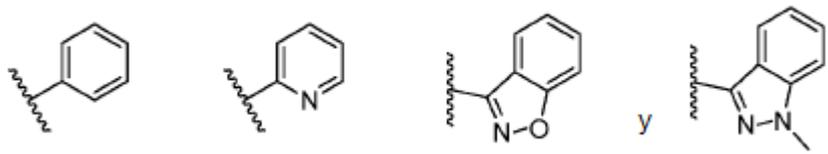
30 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 ; y R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-OR^5$, por ejemplo, R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-OH$. En algunas de las realizaciones anteriores, A es



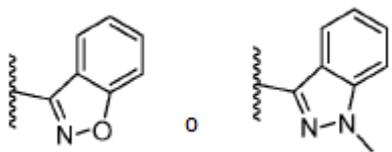
opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En algunas de las realizaciones anteriores, A es



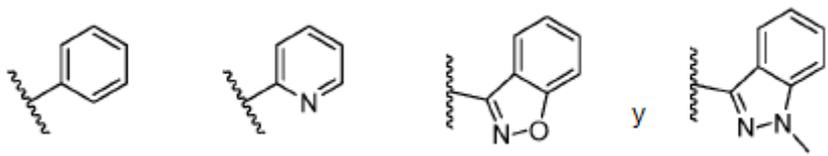
opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 , en el que R^8 no es metilo. En otra realización, Y es un grupo alifático C1- o C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; X es -H, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$; Z es = O; W es = O; y R^1 se selecciona de -H, bromo, yodo, metilo, etilo y $-CF_3$; y A se selecciona de los siguientes grupos:



5 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 , por ejemplo, A está opcionalmente sustituido



10 En una realización adicional, Y es un grupo alifático C1- o C2 opcionalmente sustituido con uno o más R^4 ; X es -H, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$; Z es = O; W es = O; y R^1 se selecciona de -H, bromo, yodo, metilo, etilo y $-CF_3$; A se selecciona de los siguientes grupos:

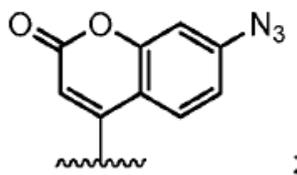


15 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 ; y R^2 y R^3 son cada uno independientemente $-OR^5$, por ejemplo, R^2 y R^3 son cada uno independientemente -OH. En algunas de las realizaciones anteriores, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:

20 (i) fenilo no sustituido;

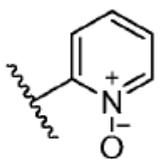
(ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y C1-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7);

25 (iii)



o

30 (iv)

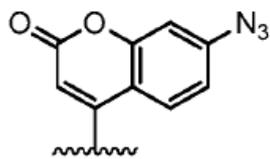


En algunas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:

35

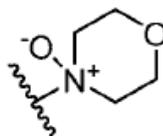
(i) fenilo no sustituido; (ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y Cl-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7),

(iii)

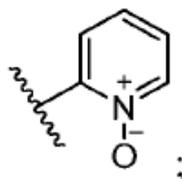


5

(iv)

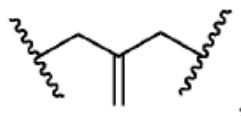


o (v)

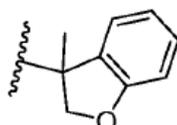


10 y

cuando Y es



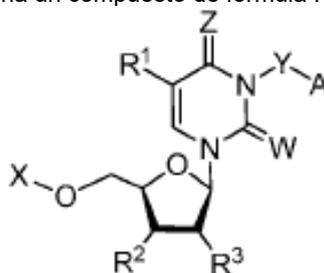
15 A no es



20

En algunas de las realizaciones anteriores, Y es un grupo C2-alifático independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ seleccionados independientemente. En algunas de las realizaciones anteriores, cada aparición de R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -CF₃, -OCF₃, alifático C1-C4 (por ejemplo, -alquilo C1-C4) y -O (alifático C1-C4) (por ejemplo, -O (alquilo C1-C4)).

La presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula I-A:



25 o una sal del mismo, en la que:

A es un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, en el que el anillo aromático o no aromático está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más R⁷;

30

X se selecciona de:

-H, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, y -P(O)(OR⁵)₂, preferiblemente X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵;

Y es un enlace o un grupo alifático (C1-C5) independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

5 Z y W se seleccionan cada uno independientemente de = O, =S, =N(R⁵) y = NOR⁵;

R¹ se selecciona de:

10 -H, halógeno, -OR⁵, -CN, -CF₃, -OCF₃ y un grupo alifático (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR⁵R⁶, y -OC(O)OR⁵; preferiblemente, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶ y -OC(O)R⁵;

15 cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de:

20 halógeno, -OR⁵, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁵, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁵)₂, -SR⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₃R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)C(O)R⁵, -C(O)CH₂C(O)R⁵, -C(S)R⁵, -C(S)OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)C(O)OR⁵, -C(O)C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -C(S)N(R⁵)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁵, -N(R⁵)N(R⁵)COR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)CON(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R⁵, -N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)C(O)R⁵, -N(R⁵)C(S)R⁵, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂, -N(COR⁵)COR⁵, -N(OR⁵)R⁵, -C(=NH)N(R⁵)₂, -C(O)N(OR⁵)R⁵, -C(=NOR⁵)R⁵, -OP(O)(OR⁵)₂, -P(O)(R⁵)₂, -P(O)(OR⁵)₂, o -P(O)(H)(OR⁵);

25 cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de:

25 H-,

(C1-C12)-alifático-,

30 (C3-C10)-cicloalquil- o -cicloalquenil-,

[(C3-C10)-cicloalquil o -cicloalquenil]-(C1-C12)-alifático-,

(C6-C10)-aril-,

35 (C6-C10)-aril-(C1-C12)-alifático-,

(C3-C10)-heterocicliil-,

40 (C6-C10)-heterocicliil-(C1-C12)-alifático-,

(C5-C10)-heteroaril-, y

(C5-C10)-heteroaril-(C1-C12)-alifático-;

45 en la que dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, en la que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10), o un heterocicliilo (C3-C10); y

50 en la que cada grupo R⁵ está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R⁶ se selecciona de:

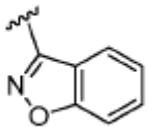
55 -R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂ y -S(O)₂R⁵;

cada aparición de R⁷ se selecciona independientemente de:

60 halógeno, -OR⁸, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁸, oxo, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁸)₂, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₃R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)C(O)OR⁸, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)N(R⁸)₂, -C(S)N(R⁸)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁸, -N(R⁸)N(R⁸)COR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)CON(R⁸)₂, -N(R⁸)SO₂R⁸, -N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)C(O)R⁸, -N(R⁸)C(S)R⁸, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(S)N(R⁸)₂, -N(COR⁸)COR⁸, -N(OR⁸)R⁸, -C(=NH)N(R⁸)₂, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(=NOR⁸)R⁸, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(R⁸)₂, -P(O)(OR⁸)₂, o -P(O)(H)(OR⁸);

65 cada aparición de R⁸ se selecciona independientemente de:

H- y (C1-C6)-alifático-; siempre que A no es



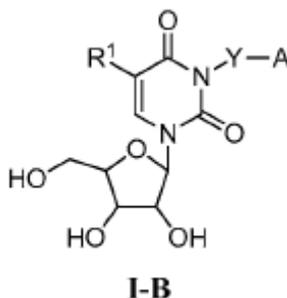
5 En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula IA donde la definición de una o más de las variables A, X, Y, Z, W y R1-R8 es como se define por las realizaciones descritas anteriormente para la fórmula I, incluyendo cualquiera de las combinaciones de los mismos, así como las condiciones previstas para la fórmula I.

10 Según determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-A, donde Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. Por ejemplo, Y es -CH₂-. En algunas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:

(i) fenilo no sustituido; o

15 (ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y C1-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7).

La presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula I-B:



20 o una sal del mismo, en el que:

A se selecciona de:

un grupo fenilo;

25 un grupo naftaleno;

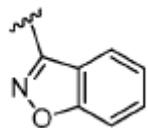
un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

30 un anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo (C1-C6), y alcoxilo (C1-C6);

Y es un alquileo (C1-C6) opcionalmente sustituido con halógeno; y

35 R¹ es -H, halógeno o un grupo alifático (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

En determinadas realizaciones, A es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En ciertas otras realizaciones, A no es



40 En ciertas otras realizaciones, R¹ es hidrógeno o metilo. En ciertas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula I-B, en la que Y es alquileo (C1-C5) opcionalmente sustituido con halógeno.

45 Según determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I-B, donde Y es un grupo alquileo C1 (por ejemplo, Y es -CH₂-), que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴. En algunas

realizaciones, cuando Y es un grupo alquileo C1 opcionalmente sustituido con alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7), A no es:

5 (i) fenilo no sustituido; o

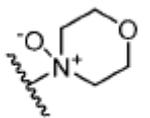
(ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y C1-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7).

En determinadas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior, A no es:

10 (i) fenilo no sustituido;

(ii) fenilo sustituido con halo o alquilo inferior; o

15 (iii)

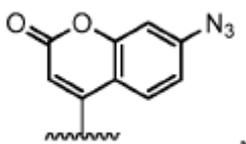


En determinadas realizaciones, cuando Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con alquilo inferior, A no es:

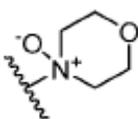
20 (i) fenilo no sustituido;

(ii) fenilo sustituido con halo o alquilo inferior;

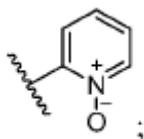
25 (iii)



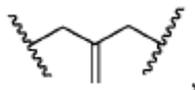
(iv)



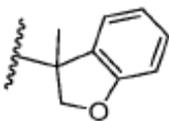
30 o (v)



y cuando Y es



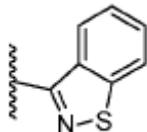
35 A no es



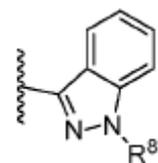
En algunas realizaciones de fórmula IA e IB, A es un anillo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido que contiene dos anillos aromáticos fusionados de 6 miembros, en el que el anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido puede contener hasta 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido que contiene un anillo aromático de 6

40

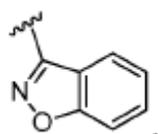
miembros fusionado a un anillo aromático de 5 miembros, en el que el anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido puede contener hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En determinadas realizaciones, A es



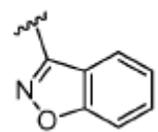
5 opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En determinadas realizaciones, A es



opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En determinadas realizaciones, A es

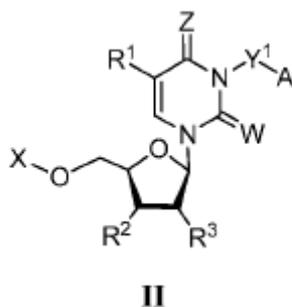


10 En ciertas otras realizaciones, A no es



15 En algunas realizaciones, A contiene al menos un N, y cuando A está sustituido, R^7 no es un sustituyente oxo. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O o S. En algunas realizaciones, A contiene al menos un N. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A contiene al menos un N.

20 La presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula II:



o un profármaco o una sal del mismo, en el que:

25 A se selecciona de:

un grupo fenilo;

un grupo naftaleno;

30 un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; y

35 un anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, S, SO, o SO₂;

en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 ;

X se selecciona de:

-H, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, y -P(O)(OR⁵)₂, preferiblemente X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵;

5 Y¹ es un grupo alifático (C1-C5) sustituido con al menos un oxo y además independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

Z y W se seleccionan cada uno independientemente de = O, =S, =N(R⁵) y = NOR⁵;

10 R¹ se selecciona de:

-H, halógeno, -OR⁵, -CN, -CF₃, -OCF₃ y un grupo (C1-C6)-alifático opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

15 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -OC(O)R⁵, -OC(O)NR⁵R⁶, y -OC(O)OR⁵; preferiblemente, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶ y -OC(O)R⁵; cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de:

20 halógeno, -OR⁵, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁵, oxo, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁵)₂, -SR⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₃R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)C(O)R⁵, -C(O)CH₂C(O)R⁵, -C(S)R⁵, -C(S)OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)C(O)OR⁵, -C(O)C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -C(S)N(R⁵)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁵, -N(R⁵)N(R⁵)COR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)CON(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R⁵, -N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)C(O)R⁵, -N(R⁵)C(S)R⁵, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂, -N(COR⁵)COR⁵, -N(OR⁵)R⁵, -C(=NH)N(R⁵)₂, -C(O)N(OR⁵)R⁵, -C(=NOR⁵)R⁵, -OP(O)(OR⁵)₂, -P(O)(R⁵)₂, -P(O)(OR⁵)₂, o -P(O)(H)(OR⁵);

25 cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de:

H-,

30 (C1-C12)-alifático-,

(C3-C10)-cicloalquil- o -cicloalquenil-,

[(C3-C10)-cicloalquil o -cicloalquenil]-(C1-C12)-alifático-, (C6-C10)-aril-,

35 (C6-C10)-aril-(C1-C12)alifático-,

(C3-C10)-heterocicil-,

(C6-C10)-heterocicil-(C1-C12)alifático-,

40 (C5-C10)-heteroaril-, y

(C5-C10)-heteroaril-(C1-C12)-alifático-;

45 en el que dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, en el que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10), o un heterociclilo (C3-C10); y

50 en el que cada grupo R⁵ está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁷

R⁶ se selecciona de:

-R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂ y -S(O)₂R⁵;

55 cada aparición de R⁷ se selecciona independientemente de:

60 halógeno, -OR⁸, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁸, oxo, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁸)₂, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₃R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)C(O)OR⁸, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)N(R⁸)₂, -C(S)N(R⁸)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁸, -N(R⁸)N(R⁸)COR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)CON(R⁸)₂, -N(R⁸)SO₂R⁸, -N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)C(O)R⁸, -N(R⁸)C(S)R⁸, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(S)N(R⁸)₂, -N(COR⁸)COR⁸, -N(OR⁸)R⁸, -C(=NH)N(R⁸)₂, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(=NOR⁸)R⁸, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(R⁸)₂, -P(O)(OR⁸)₂, o -P(O)(H)(OR⁸);

65 cada aparición de R⁸ se selecciona independientemente de:

H- y (C1-C6)-alifático-.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente entre: halógeno, -OR⁵, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁵, oxo, tioxo, -N(R⁵)₂, -SR⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₃R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)C(O)R⁵, -C(O)CH₂C(O)R⁵, -C(S)R⁵, -C(S)OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)C(O)OR⁵, -C(O)C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -C(S)N(R⁵)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁵, -N(R⁵)N(R⁵)COR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)CON(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R⁵, -N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)C(O)R⁵, -N(R⁵)C(S)R⁵, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂, -N(COR⁵)COR⁵, -N(OR⁵)R⁵, -C(=NH)N(R⁵)₂, -C(O)N(OR⁵)R⁵, -C(=NOR⁵)R⁵, -OP(O)(OR⁵)₂, -P(O)(R⁵)₂, -P(O)(OR⁵)₂, o -P(O)(H)(OR⁵).

En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona independientemente de halógeno, -OR⁸, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁸, oxo, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁸)₂, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₃R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)C(O)OR⁸, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)N(R⁸)₂, -C(S)N(R⁸)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁸, -N(R⁸)N(R⁸)COR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)CON(R⁸)₂, -N(R⁸)SO₂R⁸, -N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)C(O)R⁸, -N(R⁸)C(S)R⁸, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(S)N(R⁸)₂, -N(COR⁸)COR⁸, -N(OR⁸)R⁸, -C(=NH)N(R⁸)₂, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(=NOR⁸)R⁸, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(R⁸)₂, -P(O)(OR⁸)₂, o -P(O)(H)(OR⁸);

cada aparición de R⁸ se selecciona independientemente de H- y (C1-C6)-alifático-.

En algunas realizaciones, R⁷ se selecciona independientemente de -OR⁸, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁸, oxo, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁸)₂, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -SO₃R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -C(O)CH₂C(O)R⁸, -C(S)R⁸, -C(S)OR⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)C(O)OR⁸, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -OC(O)N(R⁸)₂, -C(S)N(R⁸)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁸, -N(R⁸)N(R⁸)COR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)N(R⁸)CON(R⁸)₂, -N(R⁸)SO₂R⁸, -N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(O)OR⁸, -N(R⁸)C(O)R⁸, -N(R⁸)C(S)R⁸, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(S)N(R⁸)₂, -N(COR⁸)COR⁸, -N(OR⁸)R⁸, -C(=NH)N(R⁸)₂, -C(O)N(OR⁸)R⁸, -C(=NOR⁸)R⁸, -OP(O)(OR⁸)₂, -P(O)(R⁸)₂, -P(O)(OR⁸)₂, o -P(O)(H)(OR⁸);

cada aparición de R⁸ se selecciona independientemente de H- y (C1-C6)-alifático-.

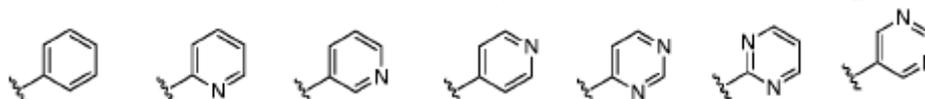
Según determinadas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula II, donde Y¹ es un grupo C1-alifático sustituido con oxo. En algunas realizaciones, Y¹ es un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴. En otra realización, Y¹ es -C(O)-C(R⁴)₂- o -C(R⁴)₂-C(O)-, por ejemplo, -C(O)-CH₂- o -CH₂-C(O)-. En una realización adicional, Y¹ es -C(O)-C(R⁴)₂- o -C(R⁴)₂-C(O)-, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno. Por ejemplo, Y¹ es -C(O)-C(R⁴)₂- o -C(R⁴)₂-C(O)-, donde ambas ocurrencias de R⁴ en son -F. En otra realización más, Y¹ es -C(O)-C(R⁴)₂- o -C(R⁴)₂-C(O)-, donde cada R⁴ es independientemente un grupo alifático (C1-C3). Por ejemplo, Y¹ es -C(O)-C(R⁴)₂- o -C(R⁴)₂-C(O)-, donde ambas apariciones de R⁴ son -CH₃. En algunas de las realizaciones anteriores, cuando Y¹ es -CH₂-C(O)-, en la que el grupo carbonilo de Y¹ está conectado directamente a A, A no es:

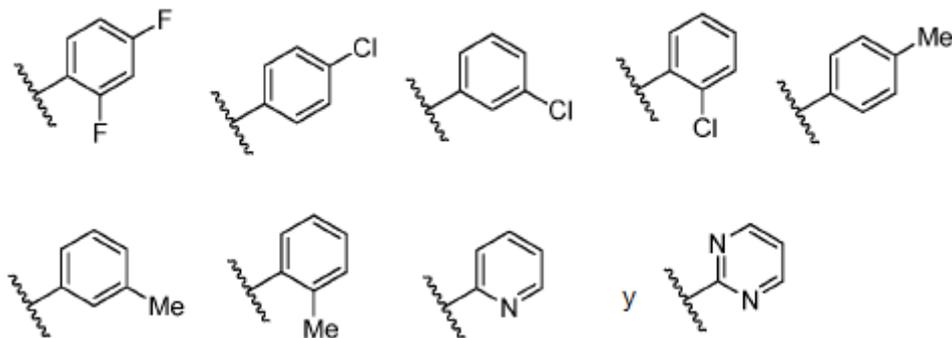
(i) fenilo no sustituido; o

(ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y Cl-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7);

En algunas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula II, tal como una sal de sodio.

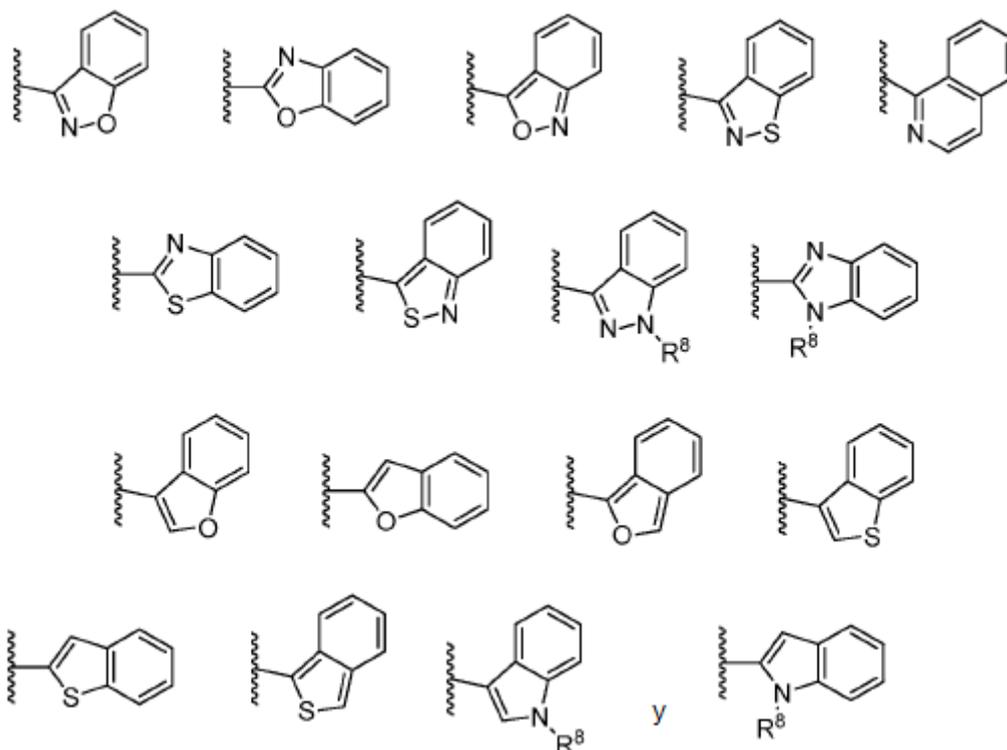
En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula II, A es un grupo fenilo; un grupo naftaleno; o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que A está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. Por ejemplo, A se selecciona de los siguientes grupos:





5 en las que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En algunas de estas realizaciones, Y^1 es un grupo C1-alifático o C3-C5-alifático sustituido con al menos un oxo y además independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^4 seleccionados independientemente;

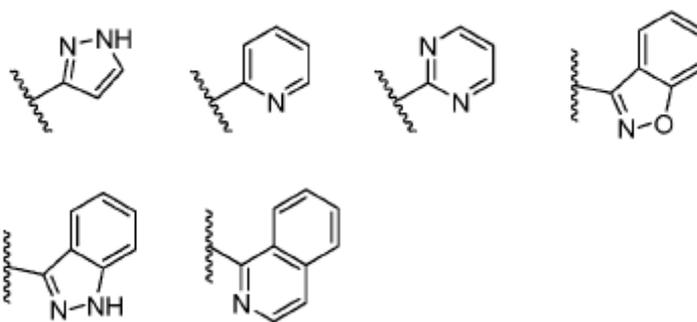
10 En algunas realizaciones de fórmula II, A es un anillo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido que contiene dos anillos aromáticos fusionados de 6 miembros, en el que el anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido puede contener hasta 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido que contiene un anillo aromático de 6 miembros fusionado a un anillo aromático de 5 miembros, en el que el anillo aromático bicíclico opcionalmente sustituido puede contener hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Por ejemplo, A puede ser un grupo aromático bicíclico seleccionado de:



15

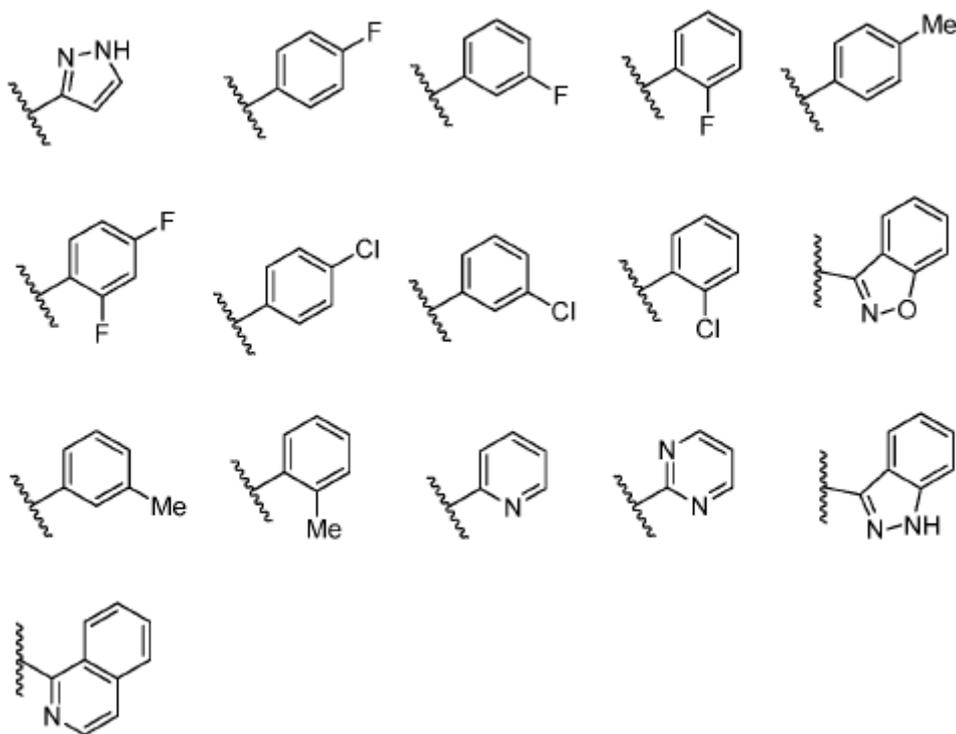
en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, A se selecciona de los siguientes grupos:



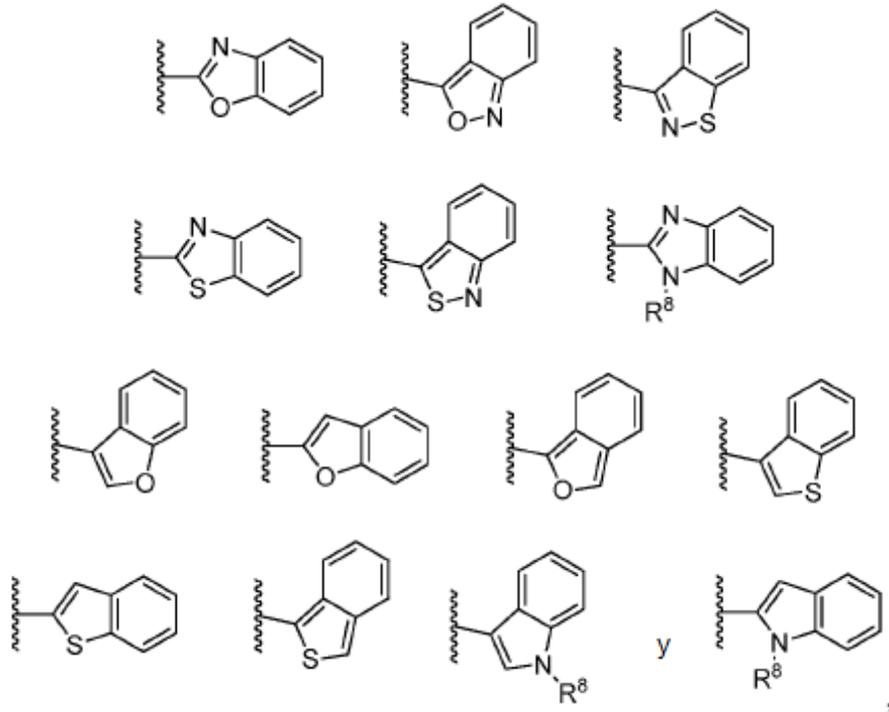
5 donde A está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 .

En tales realizaciones, A es uno de los siguientes grupos:



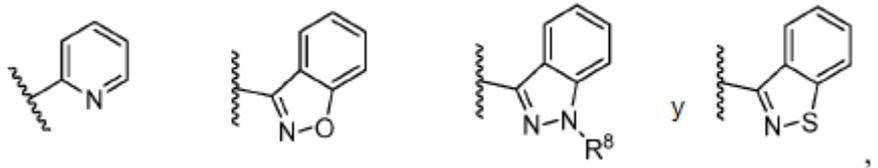
10 donde A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En algunas de estas realizaciones, Y^1 es un grupo C1-alifático o C3-C5-alifático sustituido con al menos un oxo y además independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^4 seleccionados independientemente;

En algunas realizaciones, A es un grupo aromático bicíclico seleccionado de:



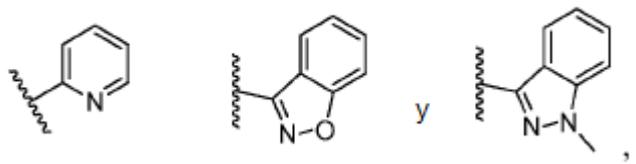
5 en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

En algunas realizaciones, A se selecciona de:



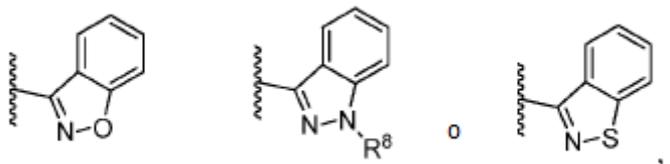
en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

10 En algunas realizaciones, A se selecciona de:



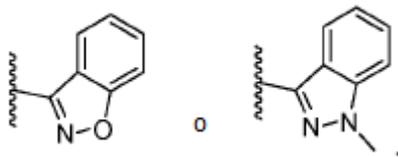
en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

15 En algunas realizaciones, A es



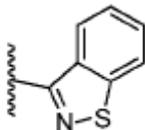
en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

20 En algunas realizaciones, A es

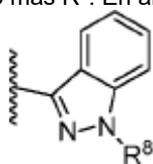


en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁷.

- 5 En algunas realizaciones, A es

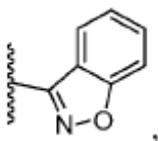


opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁷. En algunas realizaciones, A es



- 10 opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁷, en el que R⁸ no es metilo.

En una realización adicional, A es



- 15 opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de las realizaciones anteriores de A, cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente entre halógeno, -CF₃, -OCF₃, -alifático C1-C4 (por ejemplo, -alquilo C1-C4) y -O (alifático C1-C4) (por ejemplo, -O (alquilo C1-C4)).

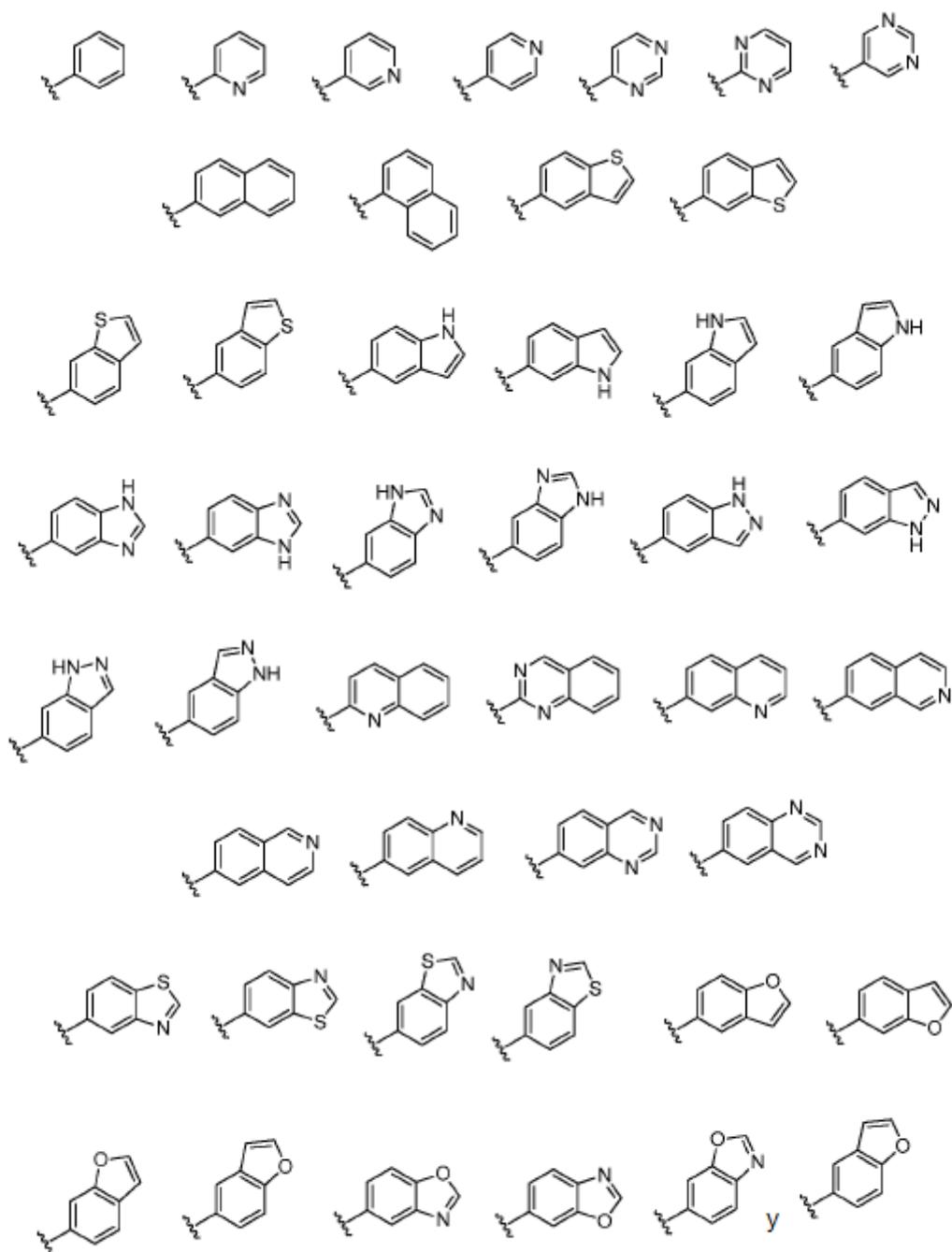
- 20 En algunas realizaciones, Y¹ es un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴, y A se selecciona de:

un grupo fenilo;

- 25 un grupo naftaleno; y

un grupo heteroarilo bicíclico monocíclico de 6 miembros o de 9 a 10 miembros que tiene hasta 5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el grupo heteroarilo bicíclico tiene un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros que está directamente conectado a Y¹;

- 30 en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, Y¹ es un grupo C2-alifático sustituido con un oxo, y A se selecciona de:



5 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 . En algunas de las realizaciones anteriores, cuando Y^1 es un $-CH_2-C(O)-$, en la que el grupo carbonilo de Y^1 está conectado directamente a A, A no es:

(i) fenilo no sustituido; o

10 (ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y Cl-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7)

Según determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula II, donde X es -H, - $C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$. En algunas realizaciones, X es -H. En otras realizaciones, X es una unidad estructural de profármaco que se escinde en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto en la que X es H. En algunas realizaciones, X es $-P(O)(OR^5)_2$. En algunas realizaciones, X es una unidad estructural de profármaco que se escinde en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto en la que X es $-P(O)(OR^5)_2$, tal como PO_3H_2 , o una sal del mismo.

15

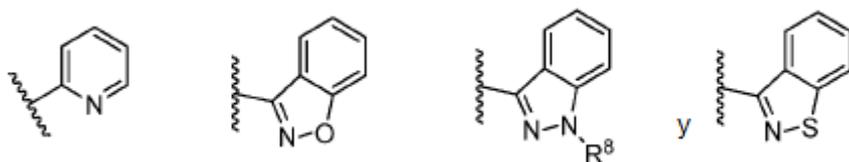
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, R¹ es -H, bromo, yodo, metilo, etilo o -CF₃. En algunas realizaciones, R¹ es -H.

5 Según determinadas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un compuesto de fórmula II, donde Z es = O o =S. En algunas realizaciones, Z es = O.

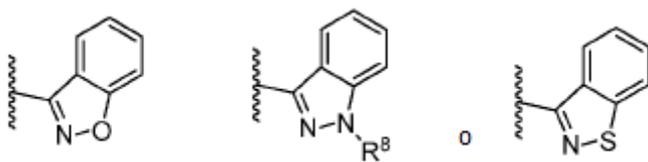
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, W es = O o =S. En algunas realizaciones, W es = O.

10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula II, R² y R³ son cada uno independientemente -OR⁵. En algunas realizaciones, R² es -OH. En otra realización, R³ es -OH.

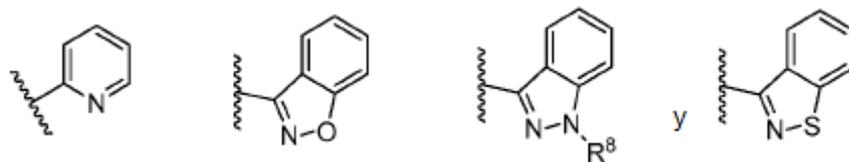
15 La divulgación también incluye diversas combinaciones de A, X, Y¹, Z, W, R¹, R² y R³ como se describió anteriormente. Estas combinaciones pueden a su vez combinarse con uno o todos los valores de las otras variables descritas anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Y¹ es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴ y X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵. En otra realización, Y¹ es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴; X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵; y Z es = O. En otra realización, Y¹ es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴; X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵; Z es = O; y W es = O. En otra realización más, Y¹ es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴; X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵; Z es = O; W es = O; y R¹ se selecciona de -H, bromo, yodo, metilo, etilo y -CF₃, por ejemplo, R¹ es -H. En una realización adicional, Y¹ es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴; X es -H, -C(O)R⁵ o -C(O)OR⁵; Z es = O; W es = O; y R¹ se selecciona de -H, bromo, yodo, metilo, etilo y -CF₃; y A se selecciona de los siguientes grupos:



30 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁷, por ejemplo, A está opcionalmente sustituido adicionalmente

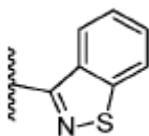


35 En aún otra realización, Y¹ es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁴; X es -H, -C(O)R⁵, o -C(O)OR⁵; Z es = O; W es = O; y R¹ se selecciona de -H, bromo, yodo, metilo, etilo y -CF₃; A se selecciona del siguiente grupo:

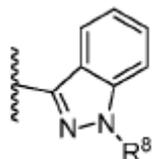


en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R⁷;

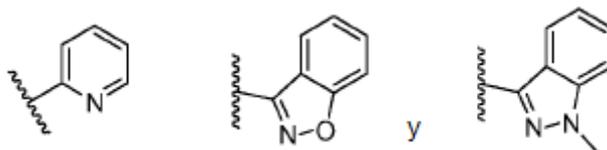
40 y R² y R³ son cada uno independientemente -OR⁵, por ejemplo, R² y R³ son cada uno independientemente -OH. En algunas de las realizaciones anteriores, A es



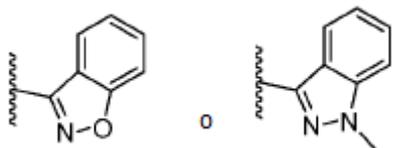
opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^4 . En algunas de las realizaciones anteriores, A es



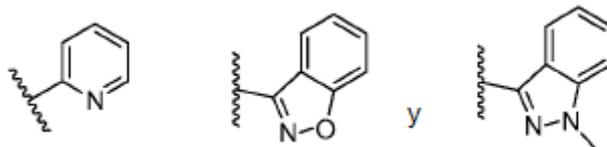
- 5 opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^4 , en el que R^8 no es metilo. En una realización adicional, Y^1 es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^4 ; X es -H, -C(O) R^5 , o -C(O)OR 5 ; Z es = O; W es = O; y R^1 se selecciona de -H, bromo, yodo, metilo, etilo y -CF $_3$; y A se selecciona de los siguientes grupos:



- 10 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 , por ejemplo, A está opcionalmente sustituido adicionalmente



- 15 En aún otra realización, Y^1 es un grupo C1-alifático sustituido con un oxo o un grupo C2 alifático sustituido con al menos un oxo y opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^4 ; X es -H, -C(O) R^5 , o -C(O)OR 5 ; Z es = O; W es = O; y R^1 se selecciona de -H, bromo, yodo, metilo, etilo y -CF $_3$; A se selecciona del siguiente grupo:



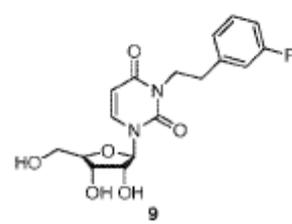
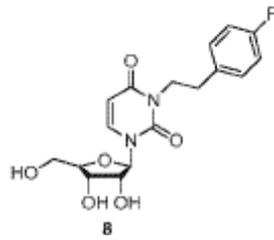
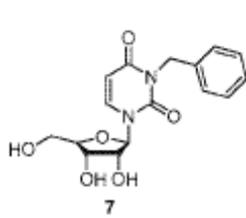
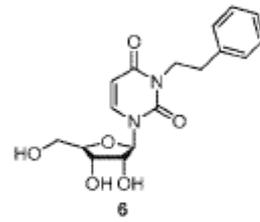
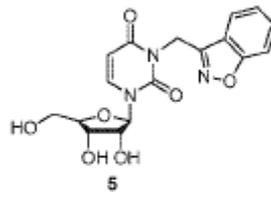
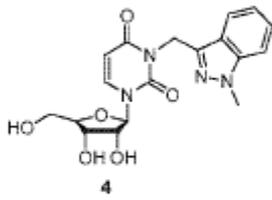
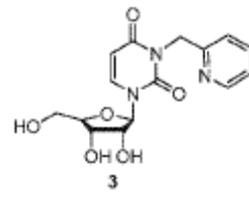
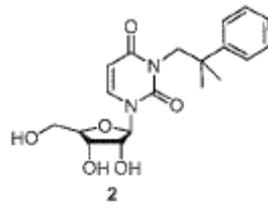
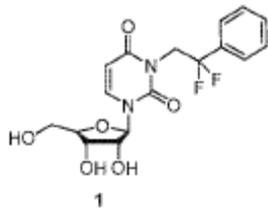
- 20 en los que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 ; y R^2 y R^3 son cada uno independientemente -OR 5 , por ejemplo, R^2 y R^3 son cada uno independientemente -OH. En algunas de las realizaciones anteriores, cada aparición de R^7 se selecciona independientemente de halógeno, -CF $_3$, -OCF $_3$, alifático C1-C4 (por ejemplo, -alquilo C1-C4) y -O (alifático C1-C4) (por ejemplo, -O (alquilo C1-C4)). En algunas de las realizaciones anteriores, cuando Y^1 es un -CH $_2$ -C(O)-, en el que el grupo carbonilo de Y^1 está conectado directamente a A, A no es:

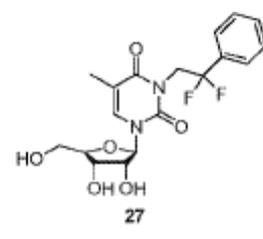
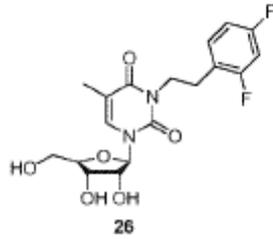
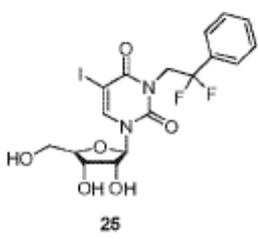
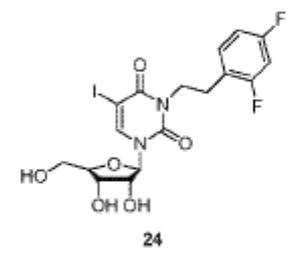
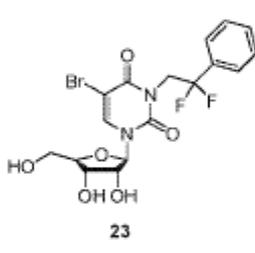
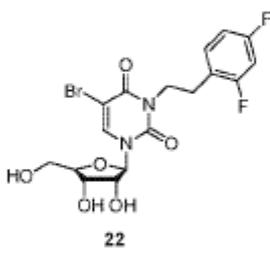
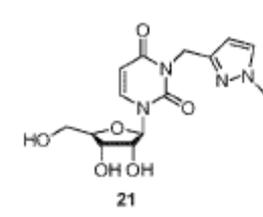
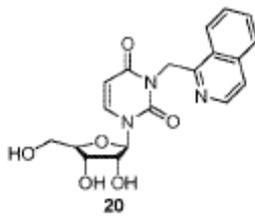
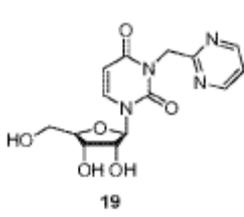
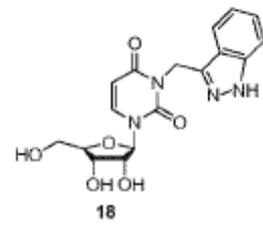
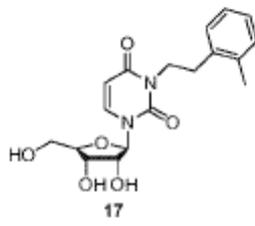
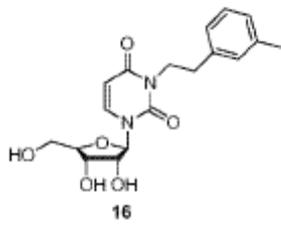
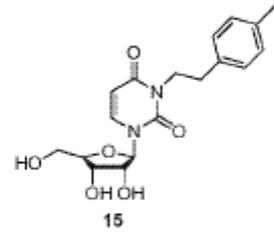
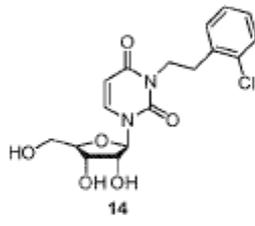
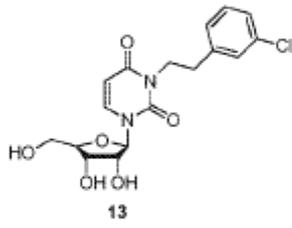
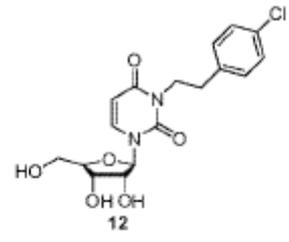
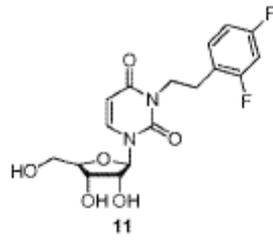
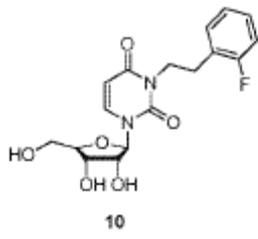
(i) fenilo no sustituido; o

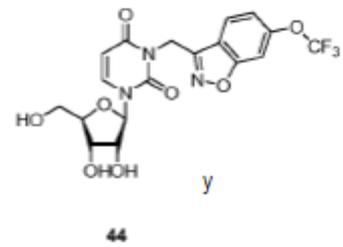
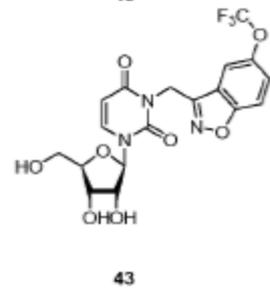
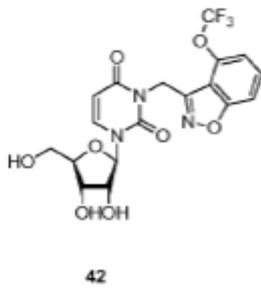
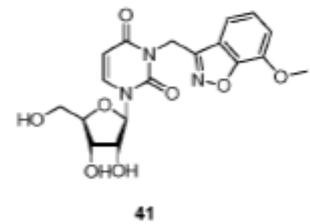
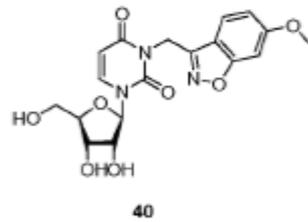
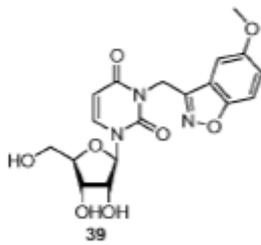
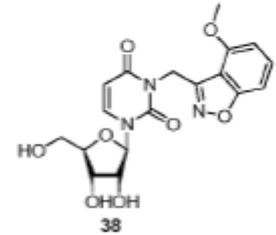
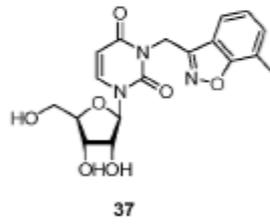
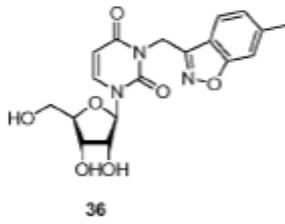
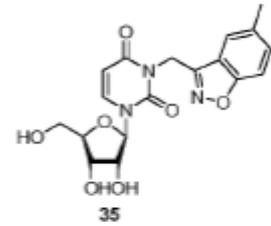
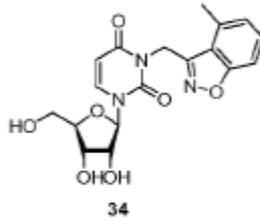
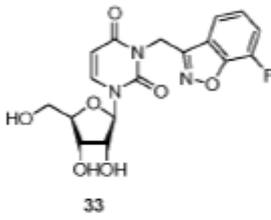
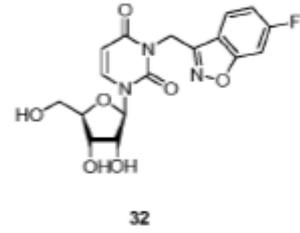
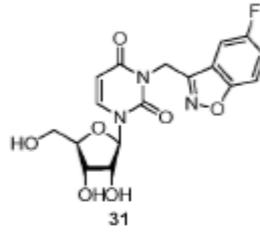
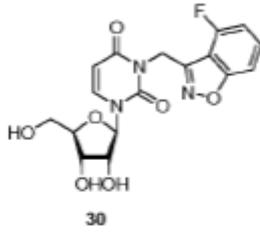
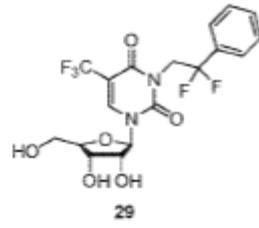
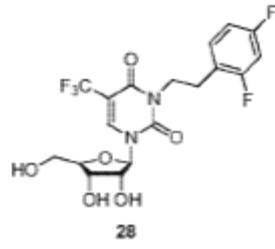
(ii) fenilo sustituido con halo (por ejemplo, F- y Cl-) o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo C1-C7)

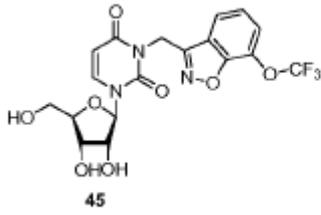
30

Ejemplos de compuestos particulares de la presente divulgación incluyen:





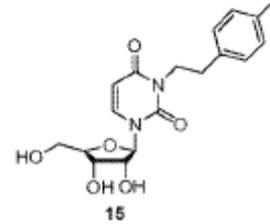
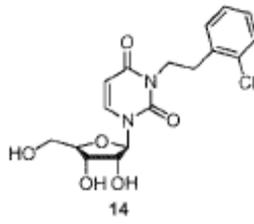
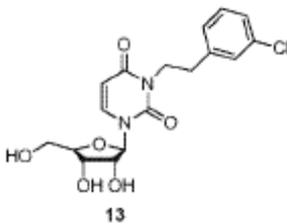
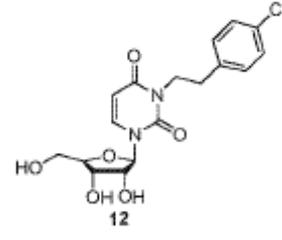
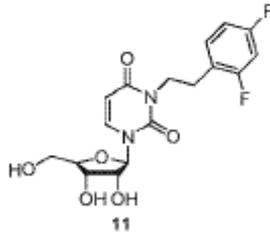
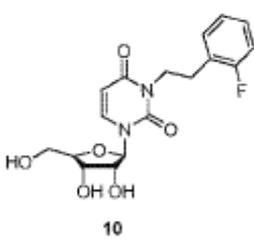
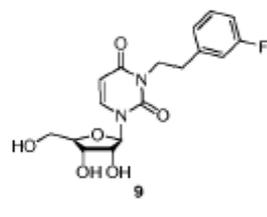
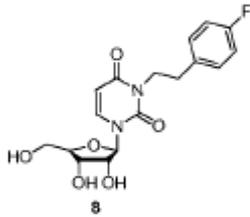
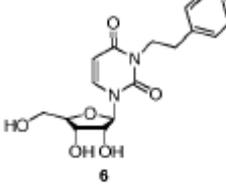
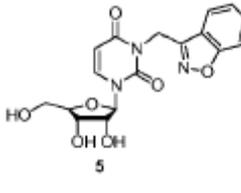
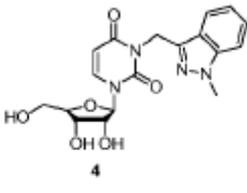
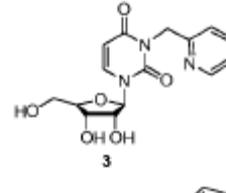
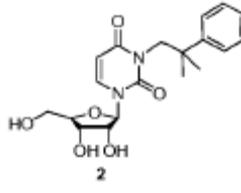
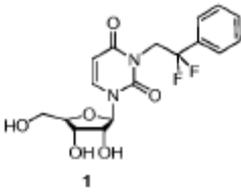


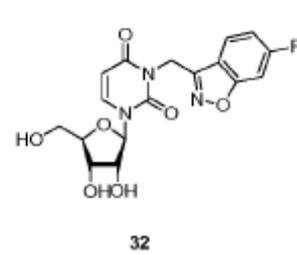
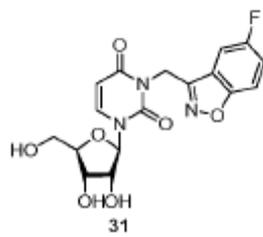
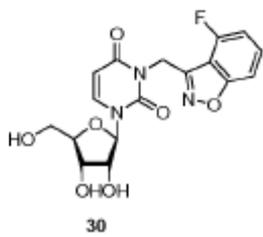
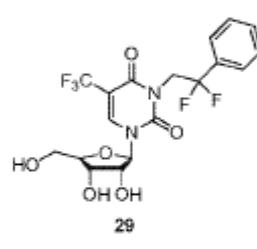
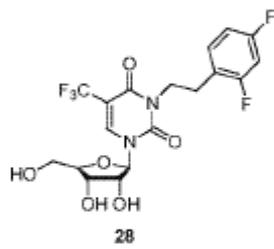
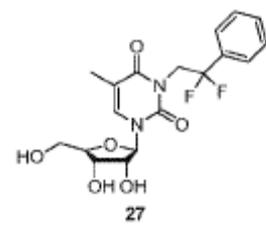
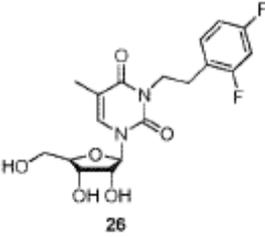
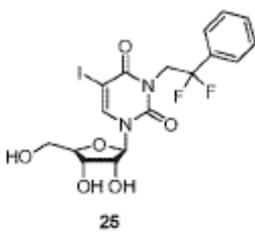
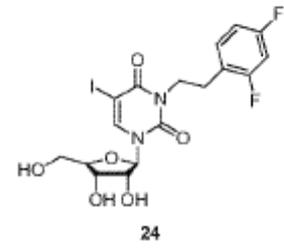
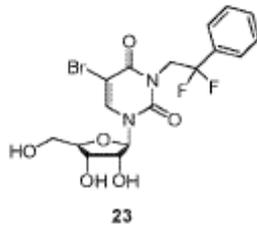
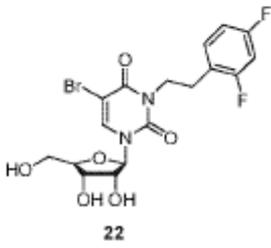
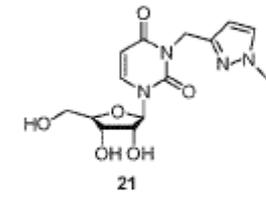
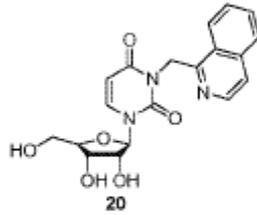
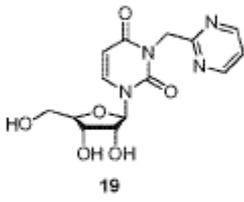
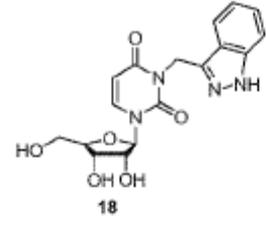
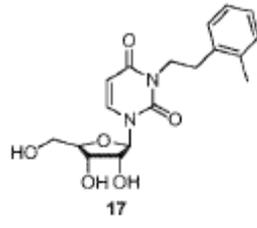
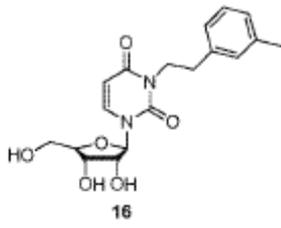


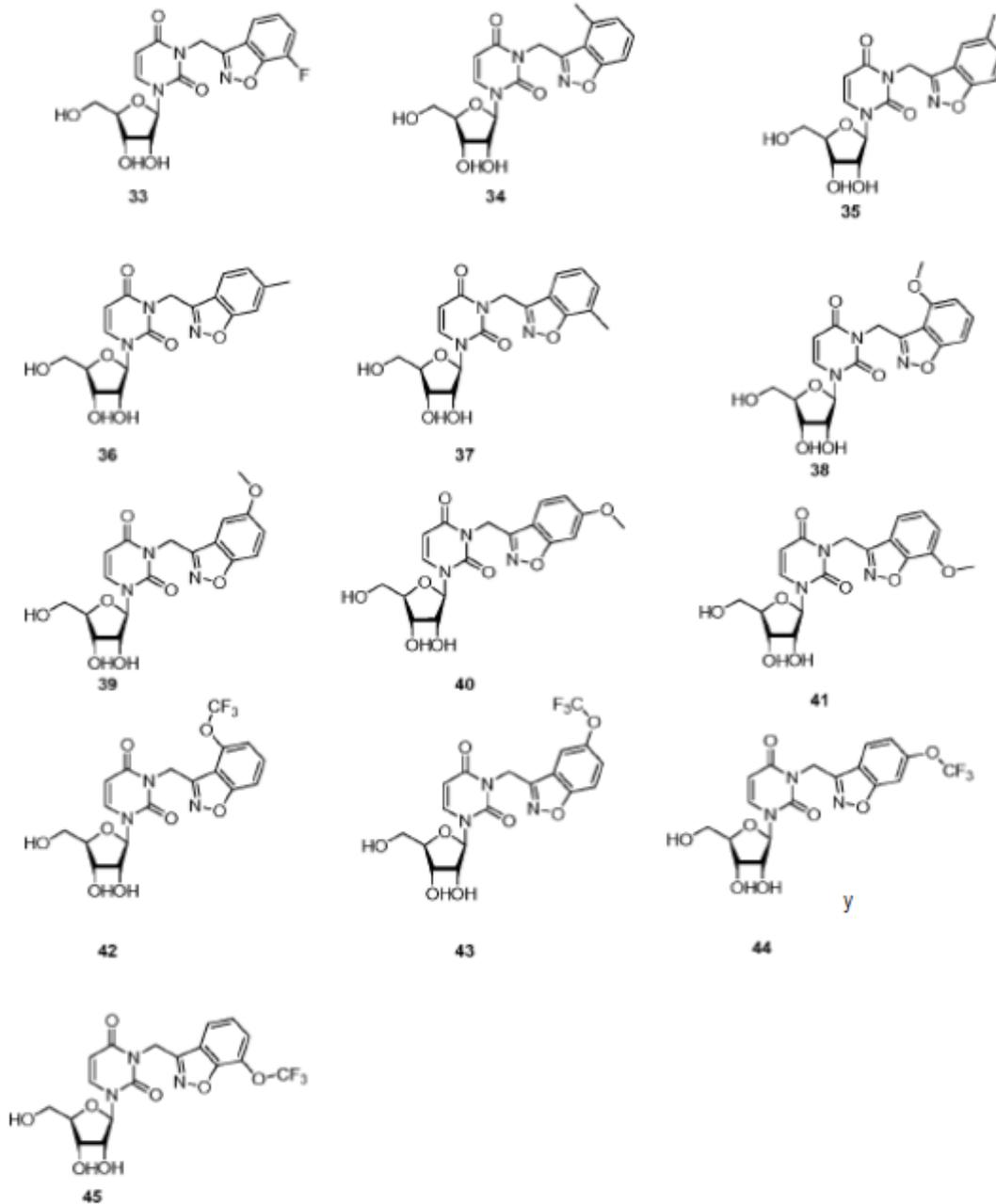
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En determinadas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

5

Ejemplos de compuestos particulares de la presente divulgación incluyen:

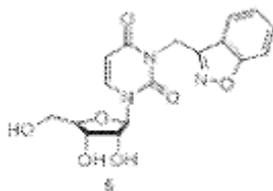






o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En determinadas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

- 5 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I (que incluye la fórmula I-A y la fórmula I-B) o fórmula II o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones más, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno cualquiera de los compuestos 1-45 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el siguiente compuesto o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- 10



En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto descrito en este documento en forma aislada, esto es, un compuesto aislado. Las realizaciones de ejemplo son un compuesto aislado de fórmula I (que incluye la fórmula I-A y la fórmula I-B), un compuesto aislado de fórmula II, o cualquiera de los compuestos 1-45 en forma aislada. El término "aislado" se refiere a material que se elimina de su entorno original (por ejemplo, el entorno natural si se produce de forma natural o una mezcla sintética si el material se sintetiza in vitro o ex vivo). El compuesto aislado es deseablemente sustancialmente puro, tal como que tiene una pureza de al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% en peso.

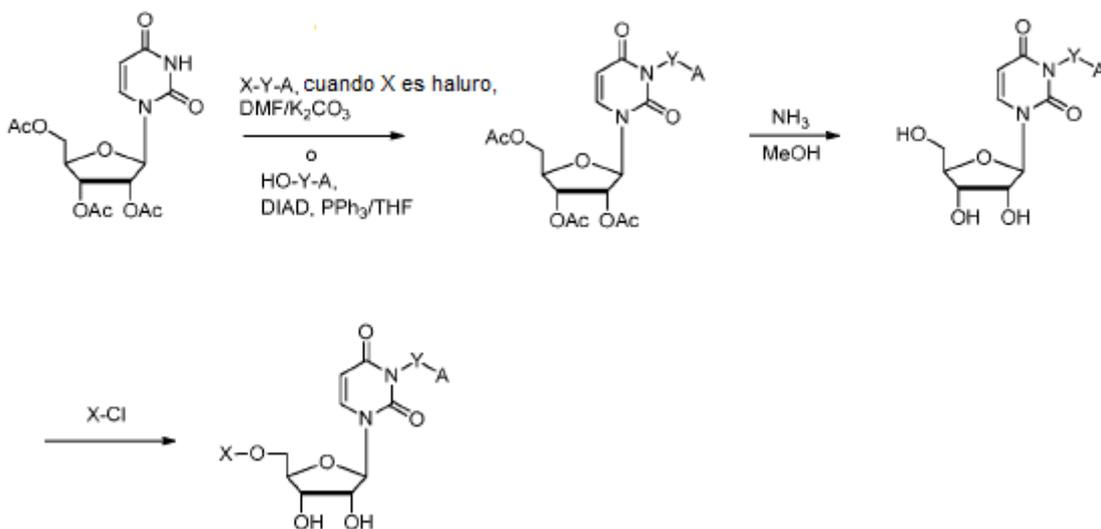
- 5
- 10 Se entiende que los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos 1-45) que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos 1-45), se pueden usar en cada uno de los métodos descritos a continuación.

15 C. Metodología de síntesis general

Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar en general por métodos conocidos para los expertos en el arte. El esquema 1 a continuación ilustra una ruta de síntesis general para los compuestos de la presente divulgación. Otros esquemas equivalentes, que serán fácilmente evidentes para el químico orgánico experto ordinario, se pueden usar alternativamente para sintetizar diversas porciones de las moléculas como se ilustra por el esquema general a continuación.

- 20

Esquema 1



En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito en este documento, tal como un compuesto de fórmula I o II.

- 25

La divulgación contempla que uno cualquiera o más de los aspectos y realizaciones anteriores (que incluyen compuestos de todas las fórmulas anteriores, así como sus sales y profármacos) se pueden combinar entre sí y/o con cualquiera de las realizaciones o características proporcionado a continuación.

- 30

D. Usos de ejemplo

1. Enfermedades/trastornos neuronales

- 35 En ciertos aspectos, los compuestos y composiciones como se describen en este documento se pueden usar para tratar pacientes que padecen afecciones o afecciones relacionadas con receptores P_2Y_6 que pueden mejorarse agonizando la actividad del receptor P_2Y_6 , tales como enfermedades neurodegenerativas y lesiones traumáticas o mecánicas al sistema nervioso central (CNS), la médula espinal o el sistema nervioso periférico (PNS). Cualquiera

de los compuestos y composiciones, incluidas las composiciones farmacéuticas, de la divulgación se puede usar in vitro o in vivo, incluyendo en uno cualquiera o más de los métodos in vivo o in vitro descritos en este documento. Por ejemplo, cualquiera de los compuestos y composiciones de la divulgación se puede usar in vitro o in vivo, por ejemplo, para modular la actividad del receptor P₂Y₆ y/o para tratar una cualquiera o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento. Además, cualquiera de los compuestos y composiciones de la divulgación se puede usar in vitro o in vivo, por ejemplo, para modular la actividad del receptor P₂Y₆ y/o para inhibir la liberación y/o reducir los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y/o para disminuir los niveles de citoquinas proinflamatorias, tales como en el plasma o secretadas por las células. La divulgación contempla que cualquiera de los compuestos de la divulgación, incluidas las sales de los mismos, se puede usar en cualquiera de los métodos in vitro o in vivo descritos en este documento, tales como para tratar una cualquiera o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento. De forma similar, cualquiera de los compuestos de la divulgación se puede usar in vitro, tal como para modular la actividad del receptor P₂Y₆. Además, cualquiera de los compuestos de la divulgación se puede formular como una composición farmacéutica que comprende un compuesto y uno o más portadores y/o excipientes aceptables. Las composiciones, tales como las composiciones farmacéuticas, se pueden usar en cualquiera de los métodos in vitro o in vivo descritos en este documento, tales como para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento.

De acuerdo con lo anterior, la divulgación contempla métodos de tratamiento de (disminuir la frecuencia o gravedad de o aliviar de otro modo uno o más síntomas de la afección) un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un sujeto que tenga cualquiera de las afecciones descritas en este documento, incluyendo cualquiera de las afecciones neurodegenerativas o neuronales descritas en este documento) mediante la administración de un compuesto de la divulgación. Muchas de estas, así como otras afecciones descritas en este documento, se caracterizan por un nivel de deterioro cognitivo y/o alguna disminución o pérdida de la función cognitiva. La función cognitiva y el deterioro cognitivo se usan como se entiende en la técnica. Por ejemplo, la función cognitiva generalmente se refiere a los procesos mentales mediante los cuales uno toma conciencia, percibe o comprende ideas. La función cognitiva implica todos los aspectos de la percepción, el pensamiento, el aprendizaje, el razonamiento, la memoria, la conciencia y la capacidad de juicio. El deterioro cognitivo generalmente se refiere a condiciones o síntomas que implican problemas con los procesos de pensamiento. Esto puede manifestarse en uno o más síntomas que indican una disminución en la función cognitiva, tal como deterioro o disminución de las habilidades de razonamiento superiores, olvido, deficiencias en la memoria, problemas de aprendizaje, dificultades de concentración, disminución de la inteligencia y otras reducciones en las funciones mentales.

La enfermedad neurodegenerativa por lo general implica reducciones en la masa y el volumen del cerebro humano, lo que puede deberse a la atrofia y/o muerte de las células cerebrales, que son mucho más profundas que las de una persona sana que son atribuibles al envejecimiento. Las enfermedades neurodegenerativas pueden evolucionar gradualmente, después de un largo período de función cerebral normal, debido a la degeneración progresiva (por ejemplo, disfunción de las células nerviosas y muerte) de regiones cerebrales específicas. Alternativamente, las enfermedades neurodegenerativas pueden tener un comienzo rápido, tal como las asociadas con traumas o toxinas. El inicio real de la degeneración cerebral puede preceder a la expresión clínica por muchos años. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer (DA), enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad difusa del cuerpo de Lewy, corea-acantocitosis, esclerosis lateral primaria, enfermedades oculares (neuritis ocular), neuropatías inducidas por quimioterapia (por ejemplo, de vincristina, paclitaxel, bortezomib), neuropatías inducidas por diabetes y ataxia de Friedreich. Los compuestos que modulan el receptor P₂Y₆ de la presente divulgación se pueden usar para tratar estos trastornos y otros como se describe a continuación.

AD es un trastorno del CNS que produce pérdida de memoria, comportamiento inusual, cambios de personalidad y una disminución en las capacidades de pensamiento. Estas pérdidas están relacionadas con la muerte de tipos específicos de células cerebrales y la ruptura de las conexiones y su red de soporte (por ejemplo, células gliales) entre ellas. Los primeros síntomas incluyen pérdida de memoria reciente, juicio defectuoso y cambios en la personalidad. Sin estar sujetos a la teoría, estos cambios en el cerebro y los síntomas asociados con el deterioro cognitivo, incluida la memoria y el deterioro del aprendizaje, son causados, en todo o en parte, por la acumulación de beta amiloide y la deposición resultante de placas amiloides. La PD es un trastorno del CNS que produce movimientos corporales incontrolables, rigidez, temblor y discinesia, y se asocia con la muerte de células cerebrales en un área del cerebro que produce dopamina. ALS (enfermedad de la neurona motora) es un trastorno del CNS que ataca a las neuronas motoras, componentes del CNS que conectan el cerebro con los músculos esqueléticos.

La HD es otra enfermedad neurodegenerativa que causa movimientos incontrolados, pérdida de facultades intelectuales y trastornos emocionales. La enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff son enfermedades de almacenamiento de glucolípidos en las que el gangliósido GM2 y los sustratos de glucolípidos relacionados con la β-hexosaminidasa se acumulan en el sistema nervioso y desencadenan una neurodegeneración aguda.

Es bien sabido que la apoptosis juega un papel en la patogénesis del SIDA en el sistema inmune. Sin embargo, el HIV-1 también induce una enfermedad neurológica, que se puede tratar con compuestos moduladores del receptor P₂Y₆ de la divulgación.

La pérdida neuronal es también una característica sobresaliente de las enfermedades priónicas, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, BSE en bovinos (enfermedad de las vacas locas), la enfermedad de tembladera en ovejas y cabras y la encefalopatía espongiiforme felina (FSE) en gatos. Los compuestos que modulan el receptor P₂Y₆ como se describen en este documento, pueden ser útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debido a estas enfermedades priónicas.

En otra realización, los compuestos como se describen en este documento se pueden usar para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que implique axonopatía. La axonopatía distal es un tipo de neuropatía periférica que resulta de algún trastorno metabólico o tóxico de las neuronas del sistema nervioso periférico (PNS). Es la respuesta más común de los nervios a las alteraciones metabólicas o tóxicas, y como tal puede ser causada por enfermedades metabólicas tales como la diabetes, la insuficiencia renal, los síndromes de deficiencia tal como la desnutrición y el alcoholismo, o los efectos de las toxinas o los fármacos. Aquellos con axonopatías distales generalmente presentan alteraciones sensoriomotoras simétricas de guante y media. Los reflejos tendinosos profundos y las funciones del sistema nervioso autónomo (ANS) también se pierden o disminuyen en las áreas afectadas.

Las neuropatías diabéticas son trastornos neuropáticos que están asociados con la diabetes mellitus. Las afecciones relativamente comunes que pueden asociarse con la neuropatía diabética incluyen la parálisis del tercer nervio; mononeuropatía; mononeuritis múltiple; amiotrofia diabética; una polineuropatía dolorosa; neuropatía autonómica; y neuropatía toracoabdominal.

La neuropatía periférica es el término médico para el daño a los nervios del sistema nervioso periférico, que puede ser causado ya sea por enfermedades del nervio o por los efectos secundarios de la enfermedad sistémica. Las principales causas de neuropatía periférica incluyen convulsiones, deficiencias nutricionales y HIV, aunque la causa más probable es la diabetes.

En una realización de ejemplo, un compuesto modulador del receptor P₂Y₆ como se describe en este documento se puede usar para tratar o prevenir la esclerosis múltiple (MS), incluyendo MS recidivante y MS monosintomática, y otras afecciones desmielinizantes, tales como, por ejemplo, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), o síntomas asociados con esta.

En otra realización más, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar traumas en los nervios, que incluyen traumatismo debido a enfermedad, lesión (que incluye intervención quirúrgica) o trauma ambiental (por ejemplo, neurotoxinas, alcoholismo, etc.). En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar lesiones cerebrales traumáticas, tales como para mejorar la función cognitiva en un sujeto que sufre una lesión cerebral traumática. Sin estar limitados por la teoría, a menudo se observa un aumento de beta amiloide después de lesiones cerebrales traumáticas. La presente divulgación proporciona métodos apropiados para potenciar el aclaramiento de beta amiloide o reducir de otro modo la carga de beta amiloide y/o placa en un sujeto.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser útiles para prevenir, tratar y aliviar síntomas de diversos trastornos de PNS. El término "neuropatía periférica" abarca una amplia gama de trastornos en los cuales se han dañado los nervios fuera del cerebro y la médula espinal-nervios periféricos. La neuropatía periférica también se puede denominar neuritis periférica, o si hay muchos nervios implicados, se pueden usar los términos polineuropatía o polineuritis.

Las enfermedades de PNS tratables con compuestos moduladores del receptor P₂Y₆ como se describe en este documento incluyen: diabetes, lepra, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Guillain-Barré y neuropatías del plexo braquial (enfermedades de las raíces cervicales y primeras torácicas, troncos nerviosos, cordones y componentes del nervio periférico del plexo braquial).

En otra realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad de poliglutamina. Enfermedades de poliglutamina de ejemplo incluyen atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), enfermedad de Huntington (HD), atrofia dentatorrubral-palidoluisiana (síndrome de Haw River), ataxia espinocerebelosa tipo 1, ataxia espinocerebelosa tipo 2, ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph), ataxia espinocerebelosa tipo 6, ataxia espinocerebelosa tipo 7 y ataxia espinocerebelosa tipo 17.

En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar una célula del sistema nervioso central para evitar el daño en respuesta a una disminución en el flujo sanguíneo a la célula. Por lo general, la gravedad del daño que se puede prevenir dependerá en gran parte del grado de reducción del flujo sanguíneo a la célula y de la duración de la reducción. En algunas realizaciones, se puede evitar la muerte celular apoptótica o necrótica. En otra realización más, se puede evitar el daño mediado por isquemia, tal como el edema citotóxico o la anoxemia tisular del sistema nervioso central. En cada realización, la célula del sistema nervioso central puede ser una célula espinal o una célula cerebral.

Otro aspecto abarca la administración de un compuesto como se describe en este documento a un sujeto para tratar una afección isquémica del sistema nervioso central. Se pueden tratar varias afecciones isquémicas del sistema nervioso central mediante los compuestos descritos en este documento.

5 En algunas realizaciones, la afección isquémica es un accidente cerebrovascular que da como resultado cualquier tipo de daño del sistema nervioso central isquémico, tal como muerte celular apoptótica o necrótica, edema citotóxico o anoxia tisular del sistema nervioso central. El accidente cerebrovascular puede afectar cualquier área del cerebro o ser causada por cualquier etiología comúnmente conocida que resulte en la ocurrencia de un accidente cerebrovascular. En una alternativa de esta realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular cerebral. En otra alternativa de esta realización, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular cerebeloso. En otra realización más, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular embólico. En otra alternativa más, el accidente cerebrovascular puede ser un accidente cerebrovascular hemorrágico. En una realización adicional, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular trombótica.

15 En otro aspecto más, los compuestos de la divulgación se pueden administrar para reducir el tamaño del infarto del núcleo isquémico después de una afección isquémica del sistema nervioso central. Además, los compuestos de la presente divulgación también se pueden administrar de forma beneficiosa para reducir el tamaño de la penumbra isquémica o zona de transición después de una afección isquémica del sistema nervioso central.

20 En algunas realizaciones, un régimen de combinación de fármacos puede incluir fármacos o compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos neurodegenerativos o afecciones secundarias asociadas con estas afecciones. De este modo, un régimen de combinación de fármacos puede incluir uno o más compuestos como se describe en la presente y uno o más agentes antineurodegeneración.

25 En una realización particular, la divulgación proporciona métodos para hacer una o más de disminuir la carga de placa, mejorar la función cognitiva, disminuir o retrasar el deterioro cognitivo, o mejorar la potenciación a largo plazo del hipocampo administrando a un sujeto que lo necesite un compuesto de la divulgación. Estos métodos también se pueden usar para uno o más de potenciar el aclaramiento de beta amiloide, aumentar la plasticidad sináptica o mejorar o restaurar la memoria. Lo anterior son ejemplos de resultados beneficiosos que ayudarían a aliviar (por ejemplo, tratar) uno o más síntomas de afecciones asociadas con deterioro cognitivo. Las afecciones de ejemplo incluyen AD, lesión cerebral traumática y síndrome de Down, así como otras enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. Además, la divulgación contempla el alivio de los síntomas en condiciones y escenarios asociados con formas más leves de deterioro cognitivo, como demencia relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve e incluso para mejorar la memoria y la función cognitiva que por lo general disminuye, incluso en individuos relativamente sanos, como parte del proceso de envejecimiento normal. Ejemplos de tales agonistas se describen en este documento, y la divulgación contempla que cualquiera de dichos compuestos se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento. Independientemente de si se usa uno de los agonistas descritos en este documento o si se usa otro agonista, la divulgación contempla que el agonista puede formularse en un portador farmacéuticamente aceptable y administrarse por cualquier vía de administración apropiada. Estos métodos son de uso particular cuando el sujeto que lo necesite tiene la enfermedad de Alzheimer. Los expertos en el arte entienden que el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer es difícil y puede requerir un examen postmortem. De este modo, en este contexto y en el contexto de la presente divulgación, tener enfermedad de Alzheimer se usa para referirse a sujetos que han sido diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer o que un médico sospecha que tienen la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, estos métodos también son de uso particular cuando el sujeto que lo necesite tiene alguna otra condición asociada con deterioro cognitivo, por ejemplo, una afección en la que el deterioro se acompaña de un aumento de beta amiloide, una disminución en la tasa de aclaramiento de beta amiloide, y/o un aumento en la deposición de placa amiloide.

50 La función cognitiva y el deterioro cognitivo se pueden evaluar fácilmente usando pruebas bien conocidas en la técnica. El rendimiento en estas pruebas se puede comparar a lo largo del tiempo para determinar si un sujeto tratado está mejorando o si el declive adicional se ha detenido o ralentizado, en relación con la tasa de disminución previa de ese paciente o en comparación con una tasa de disminución promedio. Se proporcionan ejemplos de pruebas usadas en estudios con animales en, por ejemplo, Animal Models of Cognitive Impairment, Levin ED, Buccafusco JJ, editors. Boca Raton (FL): CRC Press; 2006. Las pruebas de la función cognitiva, que incluyen la memoria y el aprendizaje para evaluar pacientes humanos, son bien conocidas en la técnica y se usan regularmente para evaluar y controlar a los sujetos que tienen o se sospecha que tienen trastornos cognitivos tales como AD. Incluso en individuos sanos, estas y otras pruebas estándar de la función cognitiva se pueden usar fácilmente para evaluar los efectos beneficiosos a lo largo del tiempo.

60 Los compuestos de la divulgación también son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar para mejorar los deterioros motores sintomáticos de la enfermedad de Parkinson. Además, los compuestos de la divulgación son útiles para tratar la alteración de la memoria sintomática de la enfermedad de Parkinson. Sin estar limitados por la teoría, se cree que el deterioro de la fagocitosis microglial es un mecanismo de acción subyacente a la acumulación de alfa sinucleína y la formación de cuerpos de Lewy (y la neurodegeneración resultante) en la enfermedad de Parkinson. Los compuestos de la divulgación se pueden usar para aumentar el aclaramiento o de otra forma disminuir la alfa sinucleína extracelular,

para disminuir la acumulación intracelular de alfa sinucleína, y/o para disminuir o prevenir la formación de cuerpos de Lewy en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, los compuestos de la divulgación potencian la fagocitosis, tal como la fagocitosis microglial.

5 Los compuestos de la divulgación, que incluyen sales y profármacos, se pueden analizar en modelos animales de la enfermedad de Parkinson. Los modelos de ejemplo incluyen ratones que expresan α -sinucleína, expresan formas mutantes humanas de α -sinucleína, ratones que expresan mutaciones LRKK2, así como ratones tratados con MTTP. Información adicional sobre estos modelos animales está disponible en Jackson Laboratories (véase también el sitio web research.jax.org/grs/parkinsons.html), así como en numerosas publicaciones que divulgan el uso de estos modelos validados.

2. Síndrome de Down

15 Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser útiles para prevenir, tratar y aliviar los síntomas del síndrome de Down (DS). El síndrome de Down (DS) es una condición genética caracterizada por la trisomía del cromosoma 21. El DS se llama así por el Dr. John Langdon Down, un médico inglés que describió por primera vez las características de DS en 1866. No fue hasta 1959 que Jerome Lejeune y Patricia Jacobs de manera independiente primero determinaron la causa de la trisomía del cromosoma 21^o.

20 En los últimos años, se ha hecho evidente que existe una relación entre la enfermedad de Alzheimer (AD) y DS. Específicamente, la producción de placas beta amiloides excesivas y angiopatía amiloide ocurre tanto en DS como en la enfermedad de Alzheimer (AD) (Delabar et al. (1987) "Beta amyloid gene triplication in Alzheimer's disease and karyotypically normal Down Syndrome. Science 235: 1390-1392). Sin estar sujetos a ninguna teoría, dado que tanto el AD como el síndrome de Down se caracterizan por placas beta amiloides y deterioro cognitivo, los métodos y composiciones que disminuyen la carga de placa y/o mejoran el aclaramiento de beta amiloide son útiles para tratar AD y síndrome de Down (por ejemplo, proporcionando un efecto beneficioso y/o disminuyendo uno o más síntomas de AD o síndrome de Down). Los efectos beneficiosos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, mejorar la función cognitiva, disminuir el deterioro cognitivo, disminuir la carga de la placa, mejorar el aclaramiento de beta amiloide, mejorar la memoria, y similares.

3. Dolor

35 En ciertos aspectos, los compuestos como se describen en este documento se pueden usar para tratar pacientes que tienen dolor. El dolor es un proceso fisiológico complejo que implica una serie de mecanismos sensoriales y neuronales. Los compuestos a usar según la presente divulgación son apropiados para la administración a un sujeto para el tratamiento (incluyendo prevención y/o alivio) de dolor crónico y/o agudo, en particular dolor musculoesquelético no inflamatorio tal como dolor de espalda, fibromialgia y dolor miofascial., más particularmente para la reducción de la hiperalgesia muscular asociada o alodinia muscular. Los ejemplos no limitantes de tipos de dolor que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y métodos de la presente divulgación incluyen afecciones crónicas tales como dolor musculoesquelético, que incluyen fibromialgia, dolor miofascial, dolor de espalda, dolor durante la menstruación, dolor durante la osteoartritis, dolor durante la artritis reumatoide, dolor durante la inflamación gastrointestinal, dolor durante la inflamación del músculo cardíaco, dolor durante la esclerosis múltiple, dolor durante la neuritis, dolor durante el SIDA, dolor durante la quimioterapia, dolor tumoral, dolor de cabeza, CPS (síndrome de dolor crónico), dolor central, dolor neuropático tal como neuralgia del trigémino, culebrilla, dolor de estampilla, dolor de miembro fantasma, trastorno de la articulación temporomandibular, lesión nerviosa, migraña, neuralgia postherpética, dolor neuropático encontrado como consecuencia de lesiones, infecciones por amputación, trastornos metabólicos o enfermedades degenerativas del sistema nervioso, dolor neuropático asociado con diabetes, parestesia, hipotiroidismo, uremia, deficiencia de vitaminas o alcoholismo; y dolor agudo tal como dolor después de lesiones, dolor postoperatorio, dolor durante la gota aguda o dolor durante las operaciones, como cirugía de la mandíbula.

50 El dolor agudo es por lo general una señal fisiológica que indica una lesión potencial o real. El dolor crónico puede ser somatogénico (orgánico) o psicógeno. El dolor crónico con frecuencia va acompañado o seguido de signos vegetativos, tales como, por ejemplo, la lasitud o la alteración del sueño. El dolor agudo se puede tratar con compuestos como se describe en este documento.

60 El dolor somatogénico puede ser de origen nociceptivo, inflamatorio o neuropático. El dolor nociceptivo se relaciona con la activación de fibras nerviosas sensibles al dolor somáticas o viscerales, por lo general por daño físico o químico a los tejidos. El dolor inflamatorio es el resultado de la inflamación, por ejemplo, una respuesta inflamatoria de los tejidos vivos a cualquier estímulo que incluya lesión, infección o irritación. El dolor neuropático es el resultado de una disfunción en el sistema nervioso. Se cree que el dolor neuropático se sostiene por mecanismos somatosensitivos aberrantes en el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central (CNS) o ambos. Según un aspecto de la divulgación, el dolor somatogénico se puede tratar mediante compuestos como se describe en este documento.

65

El dolor musculoesquelético no inflamatorio es una forma particular de dolor crónico que generalmente no se remonta a una causa estructural o inflamatoria específica y que generalmente no parece ser inducida por daño tisular e infiltración de macrófagos (que produce edema) como ocurre en una respuesta clásica del sistema inmune. Aunque se cree que el dolor musculoesquelético no inflamatorio es el resultado de la sensibilización periférica y/o central, la causa no se comprende completamente en la actualidad. A menudo se asocia con estrés físico o mental, falta de sueño adecuado o reparador, o exposición al frío o a la humedad. También se cree que el dolor musculoesquelético no inflamatorio está asociado o precipitado por trastornos sistémicos, tal como infecciones virales u otras infecciones. Los ejemplos de dolor musculoesquelético no inflamatorio incluyen dolor y espasmos en el cuello y el hombro, dolor lumbar y músculos del pecho o muslo adoloridos, que se pueden tratar con un compuesto de la presente divulgación. El dolor musculoesquelético no inflamatorio puede ser generalizado o localizado.

Según un aspecto adicional de la divulgación, un compuesto como se describe en este documento se puede administrar a un sujeto para tratar el síndrome de fibromialgia (FMS) y el síndrome de dolor miofascial (MPS). FMS y MPS son afecciones médicas que se caracterizan por fibromialgia y dolor miofascial respectivamente, que son dos tipos de dolor musculoesquelético no inflamatorio. FMS es un síndrome complejo asociado con un deterioro significativo de la calidad de vida y puede resultar en costos financieros sustanciales. La fibromialgia es un proceso sistémico que por lo general causa puntos sensibles (áreas sensibles locales en tejidos que aparecen en forma normal) en áreas particulares del cuerpo y se asocia frecuentemente con un patrón de sueño deficiente y/o ambiente estresante. El diagnóstico de la fibromialgia generalmente se basa en antecedentes de dolor generalizado (por ejemplo, dolor bilateral, de la parte superior e inferior del cuerpo y/o espinal) y la presencia de sensibilidad excesiva al aplicar presión a un número de (a veces definidos con precisión como al menos 11 de 18) sitios musculares sensibles específicos. FMS es por lo general un síndrome crónico que causa dolor y rigidez en todos los tejidos que sostienen y mueven los huesos y las articulaciones. El síndrome de dolor miofascial (MPS) es una afección musculoesquelética crónica, no degenerativa y no inflamatoria, a menudo asociada con espasmos o dolor en los músculos de la masticación. Las áreas diferenciadas dentro de los músculos o sus delicados revestimientos de tejido conectivo (fascia) se vuelven anormalmente engrosados o apretados. Cuando los tejidos miofasciales se tensan y pierden su elasticidad, se interrumpe la capacidad de los neurotransmisores para enviar y recibir mensajes entre el cerebro y el cuerpo. Las áreas discretas específicas del músculo pueden estar sensibles cuando se aplica presión firme con la punta del dedo; estas áreas se llaman puntos sensibles o gatillo. Los síntomas de MPS incluyen rigidez muscular y dolor agudo y punzante, u hormigueo y entumecimiento en áreas alejadas de un punto de activación. La incomodidad puede causar trastornos del sueño, fatiga y depresión. Los puntos desencadenantes más comúnmente se encuentran en la región de la mandíbula (temporomandibular), el cuello, la espalda o las nalgas. El dolor miofascial difiere de la fibromialgia: MPS y FMS son dos entidades separadas, cada una tiene su propia patología, pero comparten el músculo como una vía común de dolor. El dolor miofascial es por lo general un proceso de dolor más localizado o regional (a lo largo del músculo y los tejidos de la fascia circundante) que a menudo se asocia con la sensibilidad del punto gatillo. El dolor miofascial se puede tratar mediante una variedad de métodos (a veces en combinación) que incluyen estiramiento, ultrasonido, aerosoles de hielo con estiramientos, ejercicios e inyecciones de anestésico.

Otra afección dolorosa musculoesquelética no inflamatoria es el dolor de espalda, especialmente el dolor lumbar, que también se puede tratar con un compuesto de la presente divulgación. Esta condición también puede tratarse administrando un compuesto de la presente divulgación a un sujeto que lo necesite. El dolor de espalda es un síntoma musculoesquelético común que puede ser agudo o crónico. Puede ser causado por una variedad de enfermedades y trastornos que afectan la columna lumbar. El dolor lumbar a menudo se acompaña de ciática, que es un dolor que afecta al nervio ciático y se siente en la parte inferior de la espalda, las nalgas y la parte posterior de los muslos.

4. Glaucoma y presión intraocular

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de tratamiento del glaucoma en un sujeto que lo necesite. Los compuestos de la divulgación, tales como cualquiera de los compuestos descritos en este documento, se pueden usar para tratar el glaucoma. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar para disminuir la presión intraocular (IOP), tal como la presión intraocular elevada observada en la mayoría de los casos de glaucoma. También se proporcionan métodos de tratamiento de la hipertensión ocular en un sujeto que lo necesite. Sin estar limitados por la teoría, los compuestos de la divulgación se pueden usar para reducir la IOP, tratando de este modo la hipertensión ocular. Por cualquiera de los anteriores, la divulgación contempla administrar una cantidad eficaz de un agonista del receptor P_2Y_6 , tal como cualquiera de los agonistas descritos en este documento, a un sujeto que lo necesite para disminuir la presión intraocular, tal como presión intraocular elevada y/o tratar el glaucoma. (por ejemplo, mejorar, detener o ralentizar la progresión de uno o más síntomas de la afección).

El glaucoma se refiere a un grupo de afecciones oculares que conducen al daño del nervio óptico. Este nervio transporta información visual del ojo al cerebro. En la mayoría de los casos, el daño al nervio óptico se debe a una mayor presión en el ojo, también conocida como presión intraocular (IOP). Con el tiempo, la presión intraocular elevada y el daño del nervio óptico provocan la pérdida del campo visual y pueden provocar ceguera. La hipertensión ocular es una presión intraocular más alta de lo normal en ausencia de daño del nervio óptico o pérdida

del campo visual. Actualmente, los oftalmólogos generalmente definen la presión intraocular normal a partir de 10 mmHg y 21 mmHg, y la presión intraocular por encima de 21 mmHg se considera hipertensión ocular o presión intraocular elevada. La hipertensión ocular se considera un factor de riesgo significativo para el desarrollo de glaucoma, por lo que los pacientes con hipertensión ocular deben controlarse estrechamente para detectar glaucoma.

El glaucoma es la segunda causa más común de ceguera en los Estados Unidos. El daño a los nervios implica la pérdida de células ganglionares de la retina en un patrón característico. Los muchos subtipos diferentes de glaucoma se pueden considerar como un tipo de neuropatía óptica. La presión intraocular elevada (superior a 21 mmHg o 2.8 kPa) es el factor de riesgo más importante y único modificable para el glaucoma. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener presión ocular alta durante años y nunca desarrollar daño, mientras que otros pueden desarrollar daño nervioso a una presión relativamente baja. El glaucoma no tratado puede provocar un daño permanente del nervio óptico y la pérdida de campo visual resultante, que con el tiempo puede progresar a la ceguera.

Los dos tipos principales de glaucoma, cada uno de los cuales están marcados por presión intraocular elevada, son de ángulo abierto y cierre angular. El glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado también incluye las siguientes variantes: (i) glaucoma secundario; (ii) glaucoma pigmentario; (iii) glaucoma pseudoexfoliativo; (iv) glaucoma traumático; (v) glaucoma neovascular; y (vi) síndrome endotelial iridocórneo (ICE).

El glaucoma de ángulo abierto, la forma más común de glaucoma, representa al menos el 90% de todos los casos de glaucoma. El glaucoma de ángulo abierto también se denomina glaucoma primario o crónico y generalmente tiene las siguientes características: (i) causado por la obstrucción lenta de los canales de drenaje, lo que resulta en una mayor presión ocular; (ii) tiene un ángulo amplio y abierto entre el iris y la córnea; y (iii) se desarrolla lentamente y es una condición de por vida. El glaucoma de ángulo cerrado, una forma menos común de glaucoma, también se llama glaucoma agudo o glaucoma de ángulo estrecho. A diferencia del glaucoma de ángulo abierto, el glaucoma de ángulo cerrado es resultado del ángulo entre el iris y el cierre de la córnea, y el glaucoma de ángulo cerrado generalmente tiene las siguientes características: (i) causado por canales de drenaje bloqueados, lo que provoca un aumento repentino de la presión intraocular; (ii) tiene un ángulo cerrado o estrecho entre el iris y la córnea; (iii) se desarrolla muy rápido; y (iv) exige atención médica inmediata.

La divulgación contempla métodos de tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y/o de ángulo cerrado, que incluyen métodos de tratamiento de variantes de glaucoma de ángulo abierto y/o de ángulo cerrado. En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto de la divulgación a un paciente que tiene glaucoma de ángulo abierto y/o de ángulo cerrado disminuye la presión intraocular, tratando de ese modo el glaucoma en el paciente. En determinadas realizaciones, la reducción de la presión intraocular ralentiza o detiene el daño adicional al nervio óptico (por ejemplo, previene la aparición de daño adicional al nervio óptico). En determinadas realizaciones, la reducción de la presión intraocular ralentiza o detiene la pérdida o daño adicional de la visión o el campo visual. Además, la divulgación contempla métodos de tratamiento de la neuropatía óptica en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación.

Además del glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado, un tipo adicional raro de glaucoma es el glaucoma congénito. En determinadas realizaciones, la divulgación contempla métodos de tratamiento del glaucoma congénito en un sujeto que lo necesite. Este tipo de glaucoma ocurre en bebés cuando hay un desarrollo incorrecto o incompleto de los canales de drenaje del ojo durante el período prenatal.

Un cuarto tipo de glaucoma se denomina glaucoma secundario. El glaucoma secundario ocurre como consecuencia de un trauma, una enfermedad sistémica o como un efecto secundario de ciertos medicamentos (por ejemplo, corticosteroides). En determinadas realizaciones, la divulgación contempla métodos de tratamiento del glaucoma secundario en un sujeto que lo necesite. Las enfermedades sistémicas que pueden provocar o exacerbar el glaucoma incluyen la hipertensión y la diabetes.

Además, aunque la mayoría del glaucoma se caracteriza por una presión intraocular elevada que conduce al daño del nervio óptico, hay casos de glaucoma denominados glaucoma de baja tensión o presión normal. En estos casos, el nervio óptico está dañado a pesar de que la presión ocular no es muy alta. En determinadas realizaciones, la divulgación contempla métodos de tratamiento de glaucoma de baja presión o presión normal. En determinadas realizaciones, el glaucoma tratado usando los métodos de la divulgación se caracteriza por presión intraocular elevada y/o hipertensión ocular (por ejemplo, el glaucoma no es glaucoma de baja presión o presión normal).

Además de la presión intraocular elevada, que da lugar al daño del nervio óptico, los diversos tipos de glaucoma se caracterizan por síntomas particulares. La divulgación contempla que la administración de los compuestos de esta divulgación se puede usar para aliviar uno o más síntomas de glaucoma, que incluye aliviar uno o más síntomas de cualquiera de los tipos particulares de glaucoma descritos en este documento.

En el glaucoma de ángulo abierto, en realidad hay pocos síntomas evidentes. Los pacientes tienen presión intraocular elevada o, al menos, períodos de presión intraocular elevada. Sin embargo, la presión intraocular daña

lentamente el nervio óptico y, de este modo, la pérdida de visión es lenta y no suele ir acompañada de dolor. De hecho, la pérdida notable de la visión, que por lo general se manifiesta como una pérdida lenta de la visión periférica que conduce a la visión de túnel, es un síntoma de una enfermedad relativamente avanzada y grave. En última instancia, el glaucoma de ángulo abierto puede conducir a la ceguera.

En el glaucoma de ángulo cerrado, los pacientes experimentan uno o más de los siguientes síntomas, y estos síntomas pueden aparecer y desaparecer o empeorar progresivamente. Los síntomas de ejemplo incluyen dolor repentino y severo (por lo general en un solo ojo), visión disminuida o nublada (también conocida como visión "humeante"), náuseas, vómitos, halos tipo arcoíris alrededor de las luces, ojos rojos y la sensación de que el ojo está hinchado.

En el glaucoma congénito, los síntomas generalmente se notan cuando el niño tiene algunos meses. Los síntomas de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes: nubosidad del frente del ojo, agrandamiento de uno o ambos ojos, ojos rojos, sensibilidad a la luz y lagrimeo excesivo.

Actualmente, hay varias pruebas que se usan para medir la presión intraocular, detectar la presión intraocular elevada y diagnosticar el glaucoma. En determinadas realizaciones, una o más de estas pruebas se usan para diagnosticar glaucoma y/o hipertensión intraocular antes de iniciar el tratamiento con un compuesto de la divulgación. Las pruebas de ejemplo que se pueden usar, solas o en combinación, incluyen tonometría, gonioscopia, imágenes del nervio óptico, examen con lámpara de hendidura, examen de la retina, mediciones de la agudeza visual y mediciones del campo visual. Estas pruebas también se pueden usar para monitorear a un paciente después del inicio del tratamiento. Por ejemplo, estas pruebas se pueden usar para determinar si el tratamiento ha ralentizado o detenido el progreso de la enfermedad, ha disminuido la presión intraocular elevada (por ejemplo, presión intraocular normal restaurada) y si la visión del paciente ha mejorado o detenido el deterioro adicional.

Además, la divulgación proporciona métodos para disminuir la presión intraocular elevada en un sujeto que lo necesite. Entre los sujetos apropiados se incluyen, como se describe en detalle anteriormente, sujetos que tienen glaucoma (cualquiera de las formas de glaucoma descritas en este documento) o sujetos con hipertensión ocular. La disminución de la presión intraocular, como la presión intraocular elevada en estos sujetos (por ejemplo, tal como administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación, que incluye cualquiera de los compuestos descritos en este documento), tal como pacientes humanos, ayuda a mejorar uno o más síntomas de la condición, ayuda a disminuir o detener el daño al nervio óptico y a la visión, e incluso puede permitir una mejoría en la condición del paciente, particularmente en los casos en que aún no se ha producido un daño significativo. Dado que la presión intraocular elevada en la hipertensión ocular es un importante factor de riesgo para desarrollar glaucoma, la disminución de la IOP elevada en tales pacientes puede ayudar a disminuir el riesgo del paciente de desarrollar glaucoma.

Los compuestos de la divulgación, que incluyen sales y profármacos, pueden ensayarse en modelos animales de glaucoma e hipertensión ocular. Los ejemplos de modelos son conocidos en la técnica y, por ejemplo, se describen en Bouhenni et al., *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Volumen 2012, Article ID 692609, 11 pages, doi: 10.1155/2012/692609.

Los agonistas de la divulgación se pueden administrar usando cualquier ruta de administración apropiada descrita en este documento, que incluye administración oral, intravenosa o local al ojo (por ejemplo, gotas para los ojos, inyección en el ojo o implantación de un dispositivo de elución de fármacos).

En otras realizaciones, la divulgación proporciona métodos para disminuir la presión intraocular (por ejemplo, disminución de la presión intraocular elevada) en un sujeto que lo necesite, en el que el sujeto que lo necesite tiene una condición distinta o además del glaucoma. Las afecciones de ejemplo causadas o exacerbadas por la IOP elevada que se pueden tratar incluyen: síndrome de Reese-Ellsworth, hidroftalmos y zoster oftálmico.

5. Condiciones inflamatorias

En otro aspecto, los compuestos, sales y/o profármacos de los mismos, y las composiciones como se describen en este documento se pueden usar para tratar pacientes que padecen afecciones o afecciones relacionadas con el receptor P_2Y_6 que pueden mejorarse modulando, por ejemplo, agonizando la actividad del receptor P_2Y_6 , tal como una condición inflamatoria. En consecuencia, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria en un sujeto que lo necesite. Los compuestos de la divulgación, tales como cualquiera de los compuestos o sales o profármacos descritos en este documento, se pueden usar para tratar una afección inflamatoria. Como se usa en este documento, una afección inflamatoria es una enfermedad o afección caracterizada, en todo o en parte, por inflamación o una respuesta inflamatoria en el paciente. Por lo general, uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección inflamatoria son causados o exacerbados por una respuesta inflamatoria inadecuada, mal regulada o hiperactiva. Las enfermedades o afecciones inflamatorias pueden ser crónicas o agudas. En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección inflamatoria es un trastorno autoinmune. En determinadas realizaciones, los compuestos de la divulgación se usan para disminuir la inflamación, para disminuir la expresión de una o más citoquinas inflamatorias, y/o para disminuir una respuesta inflamatoria

hiperactiva en un sujeto que tiene una afección inflamatoria. De este modo, la divulgación proporciona un método para disminuir la inflamación, un método para disminuir la expresión de una o más citoquinas inflamatorias, y/o un método para disminuir una respuesta inflamatoria hiperactiva en un sujeto que lo necesite.

5 Las afecciones inflamatorias tratables usando los compuestos de la divulgación se pueden caracterizar, por ejemplo, basándose en el tejido primario afectado, el mecanismo de acción que subyace a la afección, o la parte del sistema inmune que está mal regulada o hiperactiva. Ejemplos de afecciones inflamatorias, así como categorías de enfermedades y condiciones se proporcionan en este documento. La divulgación contempla métodos de tratamiento (por ejemplo, disminuyendo la inflamación, disminuyendo la expresión de una o más citoquinas inflamatorias, y/o
10 disminuyendo una respuesta inflamatoria hiperactiva) afecciones inflamatorias, generalmente, así como métodos de tratamiento de cualquiera de las categorías de afecciones o cualquiera de las condiciones específicas descritas en este documento.

15 En determinadas realizaciones, ejemplos de afecciones inflamatorias que se pueden tratar incluyen inflamación de los pulmones, articulaciones, tejido conectivo, ojos, nariz, intestino, riñón, hígado, piel, sistema nervioso central, sistema vascular, corazón o tejido adiposo. En determinadas realizaciones, las afecciones inflamatorias que se pueden tratar incluyen inflamación debido a la infiltración de leucocitos u otras células efectoras inmunes en el tejido afectado. En determinadas realizaciones, las afecciones inflamatorias que se pueden tratar incluyen inflamación mediada por anticuerpos IgE. Otros ejemplos relevantes de afecciones inflamatorias que se pueden tratar mediante
20 la presente divulgación incluyen inflamación causada por agentes infecciosos, que incluyen, pero no se limitan a, virus, bacterias, hongos y parásitos. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria que se trata es una reacción alérgica. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria es una enfermedad autoinmune. La divulgación contempla que algunas afecciones inflamatorias implican inflamación en múltiples tejidos. Además, la divulgación contempla que algunas afecciones inflamatorias pueden clasificarse en múltiples categorías. Por
25 ejemplo, una afección puede describirse y categorizarse como una afección autoinmune y/o también puede describirse y categorizarse basándose en el o los tejidos primarios afectados (por ejemplo, una afección inflamatoria de la piel o articular). En determinadas realizaciones, una afección inflamatoria tratable según los métodos descritos en este documento cae en más de una categoría de afección.

30 Las afecciones inflamatorias del pulmón incluyen asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, inflamación pulmonar, fibrosis pulmonar y fibrosis quística (que puede afectar adicional o alternativamente al tracto gastrointestinal u otro (s) tejido (s)). En determinadas realizaciones, la inflamación pulmonar es inflamación pulmonar inducida por alérgenos. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección pulmonar inflamatoria en un paciente que la necesita (por ejemplo, un paciente que tiene una afección
35 pulmonar inflamatoria) administrando una cantidad eficaz de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación. En determinadas realizaciones, tratar una afección pulmonar inflamatoria comprende disminuir la inflamación en el pulmón en el paciente, disminuir la mala regulación de las citoquinas inflamatorias en el paciente, y/o disminuir uno o más síntomas de la afección pulmonar inflamatoria en el sujeto. A modo de ejemplo, los síntomas del trastorno pulmonar inflamatorio que pueden mejorarse localmente o sistémicamente al disminuir la inflamación o la respuesta
40 inflamatoria incluyen, pero no se limitan a: saturación de oxígeno (los pacientes han mejorado la saturación de oxígeno después del tratamiento), facilidad para respirar (los pacientes experimentan una mayor facilidad al respirar y una disminución en la respiración con esfuerzo), dependencia del oxígeno externo (la confianza del paciente en la administración de suplementos de oxígeno externos está disminuida) y la dependencia de inhaladores o nebulizadores (la dependencia del paciente con otros medicamentos disminuye). La mejora en un paciente (por
45 ejemplo, disminución de los síntomas) se puede medir directamente evaluando la inflamación o cicatrización en el pulmón o evaluando la expresión de citoquinas en los fluidos del pulmón. La mejora también puede evaluarse evaluando la mejora en los niveles de actividad del paciente, la distancia y la velocidad al caminar, y una menor dependencia de los suplementos de oxígeno.

50 Las afecciones inflamatorias de las articulaciones incluyen artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria de las articulaciones es artritis reumatoide o artritis psoriásica. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria de las articulaciones en un paciente que lo necesite, tal como tratar cualquiera de las afecciones anteriores, administrando una cantidad eficaz de un
55 compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación. En determinadas realizaciones, tratar una afección inflamatoria de las articulaciones comprende disminuir la inflamación en las articulaciones del paciente, disminuir los niveles en circulación de una o más citoquinas, por ejemplo, IL-4, IL-10 y/o IL-12, en el plasma del paciente, disminuyendo la mala regulación de las citoquinas inflamatorias en el paciente, y/o disminuyendo uno o más síntomas de la afección inflamatoria articular en el sujeto. A modo de ejemplo, los síntomas de la afección inflamatoria de la articulación que
60 pueden mejorarse al disminuir la inflamación o la respuesta inflamatoria, local y/o sistémica, incluyen, entre otros: hinchazón en una o más articulaciones, sensibilidad y/o dolor en una o más articulaciones, disminución de la movilidad y/o uso de una o más articulaciones, capacidad limitada para realizar tareas diarias (por ejemplo, mejora de la capacidad para realizar tareas diarias incluidas tareas de cuidado personal) y dependencia de la asistencia para caminar (se reduce la confianza del paciente en un andador, caña o silla de ruedas). La mejora en los
65 pacientes (por ejemplo, disminución de los síntomas) se puede medir directamente evaluando la inflamación en las articulaciones o evaluando la expresión de citoquinas en el líquido articular. La mejora también puede evaluarse

evaluando la mejora en los niveles de actividad del paciente y las medidas de calidad de vida, la distancia y la velocidad de caminata, el rango de movimiento, la movilidad y la menor dependencia de los dispositivos de movilidad. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria de la articulación también es una afección autoinmune, y la divulgación contempla el tratamiento de dicha afección.

Las afecciones inflamatorias de los ojos incluyen uveítis (que incluye iritis), conjuntivitis, escleritis y queratoconjuntivitis sicca. En determinadas realizaciones, la divulgación contempla tratar una afección ocular inflamatoria en un paciente que lo necesite, que incluye administrar un compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación sistémica o localmente al ojo, tal como mediante gotas para los ojos.

Las afecciones intestinales inflamatorias incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome inflamatorio del intestino y proctitis distal. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de un estado inflamatorio del intestino en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación. En determinadas realizaciones, tratar una afección intestinal inflamatoria comprende disminuir la inflamación en el tracto gastrointestinal en el paciente, disminuyendo la mala regulación de las citoquinas inflamatorias en el paciente, disminuyendo los niveles en circulación de una o más citoquinas, por ejemplo, IL-4, IL-10 y/o IL-12, en el plasma del paciente, y/o la disminución de uno o más síntomas de la afección inflamatoria intestinal en el sujeto. A modo de ejemplo, los síntomas de la afección inflamatoria intestinal que pueden mejorarse al disminuir la inflamación o la respuesta inflamatoria, local y/o sistémica, incluyen, pero no se limitan a: diarrea, estreñimiento, borrones, dolor, flatulencia, sangre en las heces, pérdida de peso (el tratamiento estabiliza el peso y/o previene la pérdida de peso adicional; el tratamiento ayuda a mejorar la nutrición y el aumento de peso, cuando sea necesario), la malabsorción y la malnutrición. La mejora en los pacientes (por ejemplo, disminución de los síntomas) se puede medir directamente evaluando la inflamación en el tracto gastrointestinal o evaluando la expresión de citoquinas o los niveles de citoquinas en el plasma en pacientes. La mejora también se puede evaluar evaluando la mejora en cualquiera de los síntomas anteriores, evaluando el autoinforme del paciente sobre la calidad de vida y la reducción de los síntomas, evaluando el peso del paciente y el estado nutricional. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria intestinal que se trata es también una afección autoinmune, tal como colitis ulcerativa.

Las afecciones inflamatorias de la piel incluyen afecciones asociadas con la proliferación celular, tales como psoriasis, eccema y dermatitis (por ejemplo, dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica y tópica, dermatitis de contacto alérgica o irritativa, eccema craquelé, dermatitis fotoalérgica, fotorádicadermatitis, fitofotodermatitis, dermatitis por radiación y dermatitis de estasis). Otras afecciones inflamatorias de la piel incluyen, pero no se limitan a, úlceras y erosiones resultantes de traumatismos, quemaduras, trastornos bullosos o isquemia de la piel o las membranas mucosas, varias formas de ictiosis, epidermólisis ampollosa, cicatrices hipertróficas, queloides, cambios cutáneos de envejecimiento intrínseco fotoenvejecimiento, ampollas por fricción causadas por el corte mecánico de la piel y la atrofia cutánea resultante del uso tópico de corticosteroides. Las afecciones inflamatorias adicionales de la piel incluyen inflamación de las membranas mucosas, como queilitis, irritación nasal, mucositis y vulvovaginitis. Otras afecciones inflamatorias de la piel incluyen acné, rosácea, forúnculos, ántrax, péñfigo, celulitis, enfermedad de Grover, hidradenitis supurativa y liquen plano. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria de la piel en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación. En determinadas realizaciones, tratar una afección inflamatoria de la piel comprende disminuir la inflamación de la piel en el paciente, disminuyendo la mala regulación de las citoquinas inflamatorias en el paciente, disminuyendo los niveles en circulación de una o más citoquinas, por ejemplo, IL-4, IL-10 y/o IL-12, en el plasma del paciente, y/o la disminución de uno o más síntomas de la condición inflamatoria de la piel en el sujeto. A modo de ejemplo, los síntomas de la afección inflamatoria de la piel que pueden mejorarse al disminuir la inflamación o la respuesta inflamatoria, local y/o sistémica, incluyen, pero no se limitan a: hinchazón de la piel, enrojecimiento, picazón, descamación, formación de ampollas, sangrado, sensibilidad al tacto y sensibilidad a la luz o al sol. La mejora en los pacientes (por ejemplo, disminución de los síntomas) se puede medir directamente evaluando la inflamación o evaluando la expresión de citoquinas en los pacientes. La mejora también puede evaluarse evaluando la mejora en cualquiera de los síntomas anteriores, o evaluando el autoinforme del paciente sobre la calidad de vida y la reducción de los síntomas. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria de la piel también es una afección autoinmune, tal como psoriasis. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria de la piel.

Las afecciones inflamatorias del sistema endocrino incluyen, pero no se limitan a, tiroiditis autoinmune (enfermedad de Hashimoto), diabetes tipo I, inflamación en el hígado y tejido adiposo asociada con diabetes tipo II, e inflamación aguda y crónica de la corteza suprarrenal. Las afecciones inflamatorias del sistema cardiovascular incluyen, pero no se limitan a, daño de infarto coronario, enfermedad vascular periférica, miocarditis, vasculitis, revascularización de estenosis, aterosclerosis y enfermedad vascular asociada con diabetes de tipo II. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección endocrina inflamatoria o afección cardiovascular en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación. En determinadas realizaciones, tratar una afección endocrina inflamatoria o afección cardiovascular comprende disminuir la inflamación en el paciente, disminuir la mala regulación de las citoquinas inflamatorias en el paciente, disminuir los niveles en circulación de una o más citoquinas, por ejemplo, IL-4, IL-10 y/o IL-12, en el plasma del paciente, y/o la disminución de uno o más síntomas de la condición endocrina inflamatoria o la condición

cardiovascular inflamatoria en el sujeto. Como se señaló anteriormente, los trastornos endocrinos afectan a una amplia gama de órganos y, de este modo, los síntomas de los trastornos varían según el tejido afectado. A modo de ejemplo, los síntomas de la afección inflamatoria cardiovascular que pueden mejorarse al disminuir la inflamación o la respuesta inflamatoria, local y/o sistémica, incluyen, entre otros: dolor de pecho, ritmo cardíaco irregular, angina, dificultad para respirar, mareos, disminución del nivel de actividad y fatiga. La mejora en los pacientes (por ejemplo, disminución de los síntomas) se puede medir directamente evaluando la inflamación o evaluando la expresión de citoquinas en los pacientes. La mejora también puede evaluarse evaluando la mejora en cualquiera de los síntomas anteriores, evaluando el autoinforme del paciente sobre la calidad de vida y la reducción de los síntomas, y evaluando la mejora en los niveles de actividad.

Las afecciones inflamatorias del riñón incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, nefritis secundaria a enfermedad de Wegener, insuficiencia renal aguda secundaria a nefritis aguda, síndrome de Goodpasture, síndrome post-obstrutivo e isquemia tubular. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria del riñón en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación. En determinadas realizaciones, tratar una afección renal inflamatoria comprende disminuir la inflamación en el riñón en el paciente, disminuir la mala regulación de las citoquinas inflamatorias en el paciente, disminuir los niveles en circulación de una o más citoquinas, por ejemplo, IL-4, IL-10 y/o IL-12, en el plasma del paciente, y/o la disminución de uno o más síntomas de la afección renal inflamatoria en el sujeto. A modo de ejemplo, los síntomas de la afección renal inflamatoria que pueden mejorarse al disminuir la inflamación o la respuesta inflamatoria, local y/o sistémica, incluyen, entre otros: aumento o disminución de la frecuencia de la micción, dificultad para orinar, niveles anormales de proteína en la orina, mala regulación de los niveles de sal, sangre en la orina, insuficiencia renal y dependencia de la diálisis (el tratamiento se usa para disminuir o eliminar la dependencia de la diálisis). La mejora en los pacientes (por ejemplo, disminución de los síntomas) se puede medir directamente evaluando la inflamación o evaluando la expresión de citoquinas en los pacientes. La mejora también puede evaluarse evaluando la mejora en cualquiera de los síntomas anteriores, evaluando el autoinforme del paciente sobre la calidad de vida y la reducción de los síntomas, o evaluando una menor dependencia de la diálisis (o aumentando el período de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de cuando el paciente requiere diálisis). La mejora también puede evaluarse mediante un aumento en el período de tiempo entre el diagnóstico y el avance hasta la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y/o el retraso o la eliminación de la necesidad de un trasplante de riñón. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria del riñón es una afección autoinmune, y la divulgación proporciona métodos de tratamiento de dicha afección.

Las afecciones inflamatorias del hígado incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (que surge de una infección viral, respuestas autoinmunes, tratamientos farmacológicos, toxinas, agentes ambientales, o como una consecuencia secundaria de un trastorno primario), obesidad, atresia biliar, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria. Las enfermedades inflamatorias de los tejidos adiposos incluyen, pero no se limitan a, la obesidad. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección hepática inflamatoria en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación. En determinadas realizaciones, tratar una afección hepática inflamatoria comprende disminuir la inflamación en el hígado en el paciente, disminuir la mala regulación de las citoquinas inflamatorias en el paciente, disminuir los niveles en circulación de una o más citoquinas, por ejemplo, IL-4, IL-10 y/o IL-12, en el plasma del paciente, y/o la disminución de uno o más síntomas de la condición hepática inflamatoria en el sujeto. A modo de ejemplo, los síntomas de la afección hepática inflamatoria que pueden mejorarse al disminuir la inflamación o la respuesta inflamatoria, local y/o sistémica, incluyen, pero no se limitan a: ictericia, hinchazón abdominal, orina oscura, heces pálidas, heces con sangre, fatiga, náuseas y pérdida de apetito. La mejora en los pacientes (por ejemplo, disminución de los síntomas) se puede medir directamente evaluando la inflamación o evaluando la expresión de citoquinas en los pacientes. La mejora también puede evaluarse evaluando la mejora en cualquiera de los síntomas anteriores, evaluando el autoinforme del paciente sobre la calidad de vida y la reducción de los síntomas. La mejora también se puede evaluar mediante un retraso o la eliminación de la necesidad de un trasplante de hígado.

Las afecciones inflamatorias del sistema nervioso central incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la demencia asociada con la infección por HIV. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria en un sujeto que lo necesite, con la condición de que el sujeto no tenga y/o no esté siendo tratado para la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección inflamatoria en un sujeto que lo necesite, con la condición de que el sujeto no tenga y/o no esté siendo tratado por una afección inflamatoria del sistema nervioso central y/o un trastorno neuronal o condición neurodegenerativa caracterizada por un componente inflamatorio. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria que se va a tratar por los métodos de la divulgación no es una afección inflamatoria del sistema nervioso central. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria que se va a tratar por los métodos de la divulgación no es una afección inflamatoria del sistema nervioso periférico.

En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria es una enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, psoriasis (incluida psoriasis en placas), artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus, alopecia, pancreatitis

autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Behcet, síndrome de Cushing y la enfermedad de Graves. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación.

5 En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria es un trastorno reumatoide. Los trastornos reumatoides de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis juvenil, bursitis, espondilitis, gota, esclerodermia, enfermedad de Still y vasculitis. Se observa que ciertas categorías de condiciones se superponen. Por ejemplo, la artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio reumatoide, un trastorno inflamatorio de la articulación y un trastorno autoinmune. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de un trastorno reumatoide en un paciente que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación.

15 Otras afecciones inflamatorias incluyen enfermedad periodontal, necrosis tisular en inflamación crónica, choque de endotoxina, trastornos de proliferación de músculo liso, daño tisular después de lesión por reperfusión de isquemia y rechazo de tejido después de cirugía de trasplante.

20 En determinadas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la divulgación no son para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. En determinadas realizaciones, los compuestos y/o las composiciones de la divulgación no son para uso en el tratamiento de un paciente que ha sido diagnosticado o que se sospecha que tiene la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. En determinadas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la divulgación no son para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neuronal o neurodegenerativo. En determinadas realizaciones, los compuestos y/o las composiciones de la divulgación no son para uso en el tratamiento del dolor inflamatorio. En determinadas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la divulgación no son para uso en el tratamiento del dolor. En determinadas realizaciones de cualquiera de los anteriores, el término "no se usa en el tratamiento de" significa que un compuesto no se usa para tratar la afección y/o no se usa con el fin de tratar la afección. En algunas realizaciones, la afección inflamatoria que se está tratando no es la enfermedad de Alzheimer o no es la enfermedad de Parkinson, o no es una enfermedad neurodegenerativa (en otras palabras, es una afección inflamatoria no neurodegenerativa). De manera similar, en determinadas realizaciones, el sujeto que necesita tratamiento para una afección inflamatoria, que incluye cualquiera de los trastornos inflamatorios expuestos en este documento, no es un sujeto diagnosticado o sospechado de tener la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson. En determinadas realizaciones, el sujeto que necesita tratamiento para una enfermedad inflamatoria la afección, que incluye cualquiera de los trastornos inflamatorios establecidos en este documento, no es un sujeto que se está tratando por una afección neurológica o una afección neurodegenerativa.

La presente divulgación proporciona además un método para tratar o prevenir la inflamación asociada con la curación de heridas posquirúrgicas en un paciente.

40 Se debe observar que las afecciones inflamatorias y las categorías de afecciones citadas anteriormente pretenden ser de ejemplo en lugar de exhaustivas. Los expertos en el arte reconocerán que las enfermedades inflamatorias adicionales (por ejemplo, desequilibrio o disfunción inmune sistémica o local debido a una lesión, infección, insulto, trastorno hereditario o un intoxicante ambiental o perturbador para la fisiología del sujeto) se puede tratar con los métodos de la divulgación actual.

45 Las afecciones inflamatorias se pueden categorizar por el tejido primario afectado. Ejemplos ilustrativos de afecciones inflamatorias así categorizadas se proporcionan anteriormente. La divulgación contempla tratar cualquiera de tales categorías de afecciones inflamatorias administrando una cantidad eficaz de un compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación a un paciente que lo necesite. Además, las afecciones inflamatorias pueden categorizarse aún más según el mecanismo de acción que subyace a la afección. Por ejemplo, las afecciones inflamatorias pueden clasificarse como autoinmunes, como crónicas y agudas, en función de la parte del sistema inmunitario que está hiperactivada o regulada positivamente en la afección, o en función de las citoquinas o la categoría de citoquinas mal reguladas en la afección. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria es una reacción alérgica u otra respuesta inflamatoria mediada por anticuerpos IgE. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria está mediada por una mala regulación de las citoquinas inflamatorias, tales como las interleuquinas (ILs) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF).

60 Las afecciones inflamatorias apropiadas para el tratamiento con un compuesto, sal o profármaco de la divulgación también se pueden categorizar basándose en la una o más citoquinas que están elevadas en pacientes (por ejemplo, en un tejido o fluido corporal (por ejemplo, sangre, suero) o plasma) del paciente) que tiene las condiciones y/o que median, en todo o en parte, los síntomas de la afección. En determinadas realizaciones, las afecciones inflamatorias apropiadas para el tratamiento son afecciones caracterizadas, en todo o en parte, por niveles elevados (por ejemplo, niveles elevados en plasma y/o en un tejido en el que están presentes los síntomas) de una o más de las siguientes citoquinas: IL-4, IL-10 y/o IL-12. Se debe observar que las citoquinas adicionales también pueden estar elevadas. Sin embargo, en determinadas realizaciones, la afección inflamatoria se caracteriza por concentraciones elevadas, tales como concentraciones plasmáticas elevadas, de al menos IL-4, IL-10 y/o IL-12. Las

afecciones de ejemplo que pueden, en determinadas realizaciones, caracterizarse por niveles elevados de IL-4, IL-10 y/o IL-12 incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, psoriasis (incluida psoriasis en placas), artritis psoriásica, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, inflamación autoinmune de las articulaciones y trastornos inflamatorios mediados por el sistema inmune. La divulgación contempla métodos en los que un sujeto que necesite tratamiento para cualquiera de las afecciones anteriores o cualquier afección caracterizada por niveles elevados de IL-4, IL-10 y/o IL-12 puede tratarse administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto, sal o profármaco). En determinadas realizaciones, la afección que se está tratando no es la enfermedad de Alzheimer y/o el sujeto que la necesita no tiene y/o no está siendo tratado y/o no ha sido diagnosticado y/o no se sospecha que padezca la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, la afección que se está tratando no es la enfermedad de Parkinson y/o el sujeto que la necesita no está siendo tratado y/o no ha sido diagnosticado y/o no se sospecha que tenga la enfermedad de Parkinson. En determinadas realizaciones, la afección se caracteriza por niveles elevados de, al menos, IL-12, y la divulgación proporciona métodos para reducir los niveles de IL-12, tal como en el plasma, de pacientes que tienen cualquiera de las afecciones anteriores u otra afección mediada, en todo o en parte, por la mala regulación de la IL-12. A lo largo de la divulgación, una referencia a un nivel o concentración (elevado) aumentado de una o más citoquinas, por ejemplo, IL-12, en un sujeto (por ejemplo, en una muestra de tejido o fluido corporal del sujeto) con una afección particular, por ejemplo, una afección inflamatoria, se refiere a un nivel (concentración) incrementado de la citoquina en un sujeto con la afección relativa a un sujeto sin la afección.

En determinadas realizaciones, un compuesto, sal o profármaco de la divulgación se administra para disminuir los niveles de una o más citoquinas en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un sujeto con una afección inflamatoria). En determinadas realizaciones, los niveles de citoquina se disminuyen en el plasma del sujeto tratado. Las citoquinas de ejemplo que pueden disminuir, tales como disminuidas en un sujeto que las necesita, incluyen, pero no se limitan a, IL-15, IL-1b, IL-2, IL-7, IL-9, IL-10, IL-17, MIG, y MIP1a. Otras citoquinas de ejemplo que pueden disminuirse, tales como disminuidas en el plasma de sujetos tratados, incluyen, pero no se limitan a, IL-3, IL-4, IL-10, IL-12, IFN-r, IL-5, IL-6, IL-13, y MIP1b. En determinadas realizaciones, al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve citoquinas disminuyen después del tratamiento. En determinadas realizaciones, al menos IL-4, IL-10, y/o IL-12 se reducen en sujetos tratados, tales como en plasma de sujetos tratados. En otras palabras, en determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para reducir el nivel de uno o más de IL-4, IL-10 y/o IL-12 en un sujeto que lo necesite, tal como la reducción de los niveles de citoquina en plasma del sujeto. En determinadas realizaciones, al menos IL-4, IL-10 e IL-12 se reducen en sujetos tratados, y la divulgación proporciona un método para reducir los niveles de IL-4, IL-10 e IL-12 en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, al menos IL-12 se reduce en sujetos tratados. En cualquiera de los anteriores, la divulgación contempla que una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10) citoquinas adicionales también pueden reducirse después del tratamiento. La divulgación contempla que, en determinadas realizaciones, la administración de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación puede dar como resultado una disminución estadísticamente significativa en los niveles de una citoquina particular o de una o más citoquinas en plasma en el sujeto, en relación con los niveles previos. a uno o más tratamientos. Sin embargo, la divulgación también contempla que los niveles de tales citoquinas o de otras citoquinas, aunque reducidos después de uno o más tratamientos, pueden reducirse en menor grado (por ejemplo, el nivel promedio puede disminuir incluso si el cambio total no es estadísticamente significativo). Como es común con la administración de compuestos, el efecto deseado (por ejemplo, la reducción en los niveles plasmáticos de ciertas citoquinas) puede requerir tratamientos múltiples durante un periodo de tiempo. De este modo, la divulgación contempla que puede observarse una reducción en los niveles de citoquina en plasma, o cualquier otro efecto, después de un único tratamiento o después de múltiples tratamientos.

Sin estar limitados por la teoría, la reducción en las citoquinas en circulación en el plasma puede estar mediada por acciones en macrófagos y monocitos, indicando así la aplicabilidad del tratamiento con un compuesto, sal o profármaco de la divulgación a numerosas afecciones inflamatorias. En determinadas realizaciones, la afección inflamatoria está mediada, en todo o en parte, por interleuquinas elevadas.

Sin estar limitados por la teoría, generalmente la supresión del sistema inmune puede dar como resultado efectos secundarios no deseados. De este modo, en determinadas realizaciones, la administración de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación a un paciente para tratar una afección inflamatoria reduce los niveles de una o más citoquinas, pero generalmente no disminuye los niveles de todas las citoquinas. De este modo, en determinadas realizaciones, la administración de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación no causa inmunosupresión general. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, aunque los niveles de una o más citoquinas están disminuidos, los niveles de uno o más de los siguientes no cambian, sustancialmente sin cambios, o incluso aumentan ligeramente después de la administración de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación: M-CSF, GM-CSF, G-CSF, MCP-1, IP-10, MIG, eotaxina, MIP-2 o LIX. En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación a un sujeto no da como resultado un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de infecciones oportunistas frente a la de los sujetos que tienen la misma afección pero que no reciben el mismo tratamiento. En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación a un sujeto no da como resultado neutropenia.

En determinadas realizaciones, la afección que se trata comprende artritis reumatoide. En determinadas realizaciones, el paciente tiene niveles elevados de IL-12, tales como niveles elevados en plasma y/o tejido sinovial. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune y es un trastorno inflamatorio sistémico crónico. La artritis reumatoide afecta principalmente a las articulaciones, particularmente a las articulaciones sinoviales, pero también puede afectar a muchos otros tejidos y órganos, incluidos los pulmones, el pericardio y la esclerótica. La condición puede ser discapacitante y dolorosa, y los pacientes cuya enfermedad no se maneja adecuadamente pueden tener una pérdida significativa de movilidad y deficiencias sustanciales en el funcionamiento diario. Existen numerosos modelos animales de artritis reumatoide y se pueden usar, por ejemplo, para optimizar los regímenes de tratamiento. Estos modelos incluyen el modelo de artritis inducida por colágeno, el modelo de artritis inducida por colágeno-anticuerpo, el modelo de artritis inducida por zymosan y el modelo de BSA metilado. Además, existen líneas de ratones transgénicos manipulados genéticamente y proporcionan modelos apropiados. Para una revisión de numerosos modelos, véase Asquith et al., 2009, *European Journal of Immunology* 39(8): 2040-4.

En determinadas realizaciones, la afección que se trata comprende psoriasis, tal como placa. En determinadas realizaciones, la afección que se trata comprende artritis psoriásica. Hay cinco tipos de psoriasis: placa, guttata, inversa, pustular y eritrodérmica. La forma más común, la psoriasis en placa, se ve comúnmente como tonos rojos y blancos de manchas escamosas que aparecen en la epidermis. En determinadas realizaciones, la afección que se está tratando en este documento es psoriasis en placa. La psoriasis también puede causar inflamación de las articulaciones, lo que se conoce como artritis psoriásica. Aproximadamente el 10-30% de los pacientes con psoriasis también tienen artritis psoriásica. En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona métodos de tratamiento de la artritis psoriásica. En determinadas realizaciones, el paciente que necesita tratamiento para la psoriasis, tal como en las paredes de las arterias. Los modelos animales están disponibles y se pueden usar, por ejemplo, para optimizar los regímenes de tratamiento. Véase, por ejemplo, Conrad, 2006, *Current Rheumatology Report* 8(5): 342-347.

En determinadas realizaciones, la afección que se trata comprende aterosclerosis. La aterosclerosis es una afección en la cual una pared de la arteria se espesa como resultado de la acumulación de materiales grasos tal como el colesterol y los triglicéridos. Afecta a los vasos sanguíneos arteriales e implica una respuesta inflamatoria crónica, tal como en las paredes de las arterias. Los modelos animales están disponibles y se pueden usar, por ejemplo, para optimizar los regímenes de tratamiento. Véase, por ejemplo, Getz, 2012, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 32(5): 1104-15.

En determinadas realizaciones, la afección que se está tratando es la enfermedad inflamatoria intestinal, tal como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn es un tipo de enfermedad inflamatoria del intestino que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal (por ejemplo, de boca al ano), dando lugar a diversos síntomas gastrointestinales. Aproximadamente el 50% de los casos afecta tanto el íleon como el intestino grueso. Los síntomas principales incluyen dolor abdominal, diarrea, vómitos y/o pérdida de peso. Además, los pacientes pueden experimentar síntomas y complicaciones en otros tejidos y órganos, como anemia, erupción cutánea, artritis, inflamación del ojo y fatiga. En algunos casos, una enfermedad no controlada puede ocasionar obstrucción, fistula o absceso. La colitis ulcerosa afecta el colon y se caracteriza por úlceras o llagas abiertas. El síntoma principal de la enfermedad activa incluye diarrea constante mezclada con sangre y/o moco. La frecuencia y gravedad de la diarrea varía con la gravedad de la enfermedad, y el sangrado del GI puede conducir a la anemia. Al igual que con la enfermedad de Crohn, los síntomas no gastrointestinales también pueden estar presentes. La colitis ulcerosa grave puede provocar una perforación y puede ser fatal. Numerosos modelos animales para, por ejemplo, estudiar la enfermedad inflamatoria intestinal y/u optimizar el tratamiento están disponibles. Véase, por ejemplo, Mizoguchi, 2012, *Prog Mol Biol Transl Sci.* 105: 263-320.

En determinadas realizaciones, la afección que se trata comprende el síndrome del intestino irritable. El síndrome del intestino irritable generalmente implica una sensibilización de los nervios responsables del peristaltismo. Como resultado, los músculos controlados por estos nervios sufren espasmos en respuesta a estímulos leves, como ciertos alimentos o estrés. Los síntomas incluyen dolor, diarrea y/o estreñimiento.

En determinadas realizaciones, la afección que se está tratando, tal como la afección inflamatoria que se está tratando, es endometriosis. Por ejemplo, un sujeto, específicamente un sujeto femenino, que tiene o se sospecha que tiene endometriosis se trata con un compuesto, sal o profármaco de la divulgación. La endometriosis es una afección ginecológica en la que las células del revestimiento del útero (endometrio) aparecen y florecen fuera de la cavidad uterina, más comúnmente en la membrana que recubre la cavidad abdominal, el peritoneo. Los síntomas de la endometriosis son dolor, particularmente dolor pélvico e infertilidad. El dolor a menudo es peor con el ciclo menstrual. La endometriosis se ve por lo general durante los años reproductivos, y se ha estimado que ocurre en aproximadamente el 6-10% de las mujeres. Los tratamientos actuales son principalmente el control del dolor, el tratamiento hormonal y la cirugía.

Además de la infertilidad, el otro síntoma principal de la endometriosis es el dolor pélvico recurrente. El dolor puede variar desde leve a severo calambre o dolor punzante que se produce en ambos lados de la pelvis, en la zona lumbar y rectal, e incluso por las piernas. La cantidad de dolor que siente una mujer se correlaciona pobremente con el alcance o etapa (1 a 4) de la endometriosis, algunas mujeres tienen poco o ningún dolor a pesar de tener

endometriosis extensa o endometriosis con cicatrización, mientras que otras mujeres pueden tener dolor severo, aunque tengan solo unas pocas áreas pequeñas de endometriosis. De este modo, el dolor es un indicador deficiente del alcance de la afección. Los síntomas del dolor incluyen: dismenorrea (calambres dolorosos durante la menstruación); dolor pélvico crónico; dispareunia (coito doloroso); y disuria (micción frecuente y a veces dolorosa).

Las lesiones de endometriosis pueden sangrar e hincharse. Esto puede desencadenar tanto una respuesta inflamatoria como dolor. Sin embargo, la fisiopatología de la afección es multifactorial y los aspectos de esa fisiopatología incluyen ampliamente factores predisponentes subyacentes, inflamación, cambios metabólicos, formación de endometrio ectópico y generación de dolor. Se pueden formar adherencias, causando tanto dolor como complicaciones adicionales tales como la dislocación del órgano. Recientemente, se ha demostrado que hay niveles elevados de IL-10, IL-12 (p70), MIP1a, MIP1b y TNF α en el sobrenadante de los macrófagos peritoneales de sujetos con endometriosis. Además, se ha informado que los sujetos que tienen endometriosis tienen niveles elevados de IL-10 en suero. Estos hallazgos subrayan el componente inflamatorio de la endometriosis.

En determinadas realizaciones, un compuesto, sal o profármaco de la divulgación se usa para tratar la endometriosis, tal como para reducir la inflamación asociada con la endometriosis. En determinadas realizaciones, un compuesto, sal o profármaco de la divulgación se usa para disminuir niveles elevados de IL-10, IL-12 (p70), MIP1a, MIP1b y/o TNF α en sujetos que tienen endometriosis, tales como para reducir la concentración de citoquinas proinflamatorias en la cavidad peritoneal y/o en el plasma, como en el plasma circulante.

En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para disminuir la concentración de una citoquina proinflamatoria (por ejemplo, disminución de concentraciones elevadas, niveles elevados decrecientes), tales como niveles decrecientes en el plasma, mediante la administración de un compuesto, sal o profármaco de la divulgación. En determinadas realizaciones, la citoquina proinflamatoria se selecciona de uno o más de: IL-4, IL-12 (p70), MIPa, MIPb, TNF α , IL-7, IL-13, IL-17 o IL-10. En determinadas realizaciones, el método se realiza in vitro o in vivo. En determinadas realizaciones, el método se realiza en un sujeto (por ejemplo, un animal humano o no humano) que tiene una afección inflamatoria o un trastorno inmune mediado, tal como una cualquiera o más de las enfermedades y afecciones descritas en este documento.

En determinadas realizaciones, un compuesto, sal y profármaco de la divulgación se administra por vía tópica, por ejemplo, para disminuir la inflamación en un trastorno inflamatorio de la piel. En determinadas realizaciones, un compuesto, sal y/o profármaco de la divulgación se administra localmente, por ejemplo, se inyecta en el espacio alrededor de una articulación inflamada en un sujeto con artritis reumatoide. En determinadas realizaciones, un compuesto, sal y profármaco de la divulgación se administra sistémicamente, tal como por vía oral o intravenosa. Estos son meramente de ejemplo. La ruta de administración apropiada se puede seleccionar basándose en la indicación particular que se está tratando y la afección del paciente, y se describen en este documento numerosas rutas de administración de ejemplo y conocidas en la técnica. En determinadas realizaciones, un compuesto, sal o profármaco de la divulgación se administra por vía oral (por ejemplo, es biodisponible por vía oral).

En determinadas realizaciones, cualquiera de los métodos descritos en este documento comprende proporcionar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto o sal de la divulgación o proporcionar un compuesto de la divulgación, cuya composición está formulada con un portador aceptable y/o excipiente, y administrar o de otro modo administrar a un sujeto o paciente que lo necesite esa composición o compuesto. En determinadas realizaciones, la composición es para administración oral a un sujeto o paciente, y la administración a un sujeto o paciente que lo necesite comprende administrar oralmente esa composición al sujeto o paciente.

La divulgación contempla métodos de tratamiento de una cualquiera o más de las enfermedades o afecciones anteriores (que incluyen categorías de enfermedades o afecciones) usando un compuesto, sal o profármaco de la divulgación. De forma similar, la divulgación contempla métodos de tratamiento de una cualquiera o más de las enfermedades o condiciones anteriores (incluyendo categorías de enfermedades o afecciones) usando una composición, tal como una composición farmacéutica de la divulgación (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal o profármaco de la divulgación). La divulgación contempla métodos de tratamiento de una cualquiera o más de las enfermedades o afecciones anteriores (por ejemplo, tratar a un sujeto o paciente que necesite tratamiento para una o más de las enfermedades o afecciones anteriores) usando cualquiera de los compuestos o composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) de la divulgación. En determinadas realizaciones, la divulgación contempla métodos de tratamiento de un sujeto o paciente que necesita tratamiento para una o más de las enfermedades o afecciones anteriores (por ejemplo, un paciente que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad o afección particular), sujeto o paciente que no tiene y/o no ha sido diagnosticado y/o no es sospechoso de tener otra o más de las enfermedades y afecciones anteriores.

E. Composiciones y modos de administración

Se apreciará que los compuestos y agentes usados en las composiciones y métodos de la presente divulgación preferiblemente deberían penetrar fácilmente en la barrera hematoencefálica cuando se administran periféricamente.

Sin embargo, los compuestos que no pueden penetrar en la barrera hematoencefálica pueden administrarse de manera efectiva directamente en el sistema nervioso central, por ejemplo, mediante una ruta intraventricular.

5 En algunas realizaciones de esta divulgación, el compuesto de la presente divulgación se formula con un portador farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, no se usa portador. Por ejemplo, el compuesto como se describe en este documento se puede administrar solo o como un componente de una formulación farmacéutica (composición terapéutica, composición farmacéutica). El compuesto puede formularse para administración de cualquier forma conveniente para uso en medicina humana. Se puede proporcionar cualquier compuesto de la divulgación o sal o profármaco del mismo como una composición, tal como una composición farmacéutica, tal como 10 una composición que tenga cualquiera de las características descritas en este documento. Cualquiera de tales compuestos de la divulgación o composición de la divulgación se puede usar en cualquiera de los métodos in vitro o in vivo descritos en este documento.

15 Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias reguladoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de 20 sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

25 En algunas realizaciones, los métodos terapéuticos de la divulgación incluyen administrar la composición de un compuesto por vía tópica, sistémica o local. Por ejemplo, las composiciones terapéuticas de compuestos de la divulgación se pueden formular para administración mediante, por ejemplo, inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), inhalación o insuflación (ya sea por la boca o la nariz) o por vía oral, bucal, sublingual, administración transdérmica, nasal o parenteral. Las composiciones de los compuestos descritos en este documento pueden formularse como parte de un implante o dispositivo, o formularse para liberación lenta o prolongada. Cuando se administra por vía parenteral, la composición terapéutica de los compuestos para uso en esta divulgación está preferiblemente en una forma fisiológicamente aceptable, libre de pirógenos. Las técnicas y formulaciones en 30 general se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA.

35 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas apropiadas para administración parenteral pueden comprender el compuesto de la presente divulgación en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones isotónicas acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden ser reconstituídos en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, soluciones reguladoras, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes. Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos apropiados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas apropiadas 40 de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

45 Una composición que comprende un compuesto de la presente divulgación también puede contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina. 50

55 En determinadas realizaciones de la divulgación, las composiciones que comprenden un compuesto de la presente divulgación pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca (usando una base aromatizada, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la presente divulgación como ingrediente activo. En algunas realizaciones, los 60 compuestos de la presente invención tienen buena disponibilidad oral, por ejemplo, disponibilidad oral de al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, o incluso al menos aproximadamente 70%.

65 En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), una o más composiciones que comprenden el compuesto de la presente divulgación se pueden mezclar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa,

glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente divulgación, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico (etanol), alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, semilla de algodón, maní, maíz, gérmenes, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y grasas ésteres ácidos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Un experto normal en el arte, tal como un médico, puede determinar fácilmente la cantidad requerida del compuesto de la presente divulgación para tratar al sujeto usando las composiciones y métodos de esta divulgación. Se entiende que el régimen de dosificación se determinará para un individuo, teniendo en cuenta, por ejemplo, diversos factores que modifican la acción de un compuesto de la presente divulgación, la gravedad o etapa de la enfermedad, la vía de administración y características únicas. para el individuo, como la edad, el peso, el tamaño y el alcance de deterioro cognitivo.

Es bien conocido en la técnica que la normalización del área de superficie corporal es un método apropiado para extrapolar dosis entre especies. Para calcular la dosis equivalente humana (HED) a partir de una dosis usada en el tratamiento del deterioro cognitivo dependiente de la edad en ratas, se puede emplear la fórmula $HED (mg/kg) = \text{dosis de rata} (mg/kg) \times 0.16$ (véase *Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research). Por ejemplo, usando esa fórmula, una dosis de 10 mg/kg en ratas es equivalente a 1.6 mg/kg en humanos. Esta conversión se basa en una fórmula más general $HED = \text{dosis animal en mg/kg} \times (\text{peso del animal en kg}/\text{peso humano en kg})^{0.33}$. De manera similar, para calcular el HED se puede calcular a partir de una dosificación usada en el tratamiento con ratón, se puede emplear la fórmula $HED (mg/kg) = \text{dosis de ratón} (mg/kg) \times 0.08$ (véase *Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research).

En determinadas realizaciones de la divulgación, la dosis del compuesto o composición de la presente divulgación está entre 0.00001 y 100 mg/kg/día (que, dado un sujeto humano típico de 70 kg, está entre 0.0007 y 7000 mg/día). La duración deseada de la administración del compuesto descrito en este documento puede determinarse mediante experimentación rutinaria por un experto en el arte. Por ejemplo, el compuesto de la presente divulgación se puede administrar por un período de 1-4 semanas, 1-3 meses, 3-6 meses, 6-12 meses, 1-2 años o más, hasta la duración de la vida del paciente. Por ejemplo, se contempla la administración diaria de los compuestos durante este período.

Además del compuesto de la presente divulgación, las composiciones y métodos de esta divulgación también pueden incluir otros agentes terapéuticamente útiles. Estos otros agentes terapéuticamente útiles se pueden administrar en una sola formulación, de forma simultánea o secuencial con el compuesto de la presente divulgación según los métodos de la divulgación.

Un experto en el arte entenderá que las composiciones y métodos descritos en este documento se pueden adaptar y modificar según sea apropiado para la aplicación que se aborda y que las composiciones y métodos descritos en la presente pueden emplearse en otras aplicaciones apropiadas., y que tales otras adicciones y modificaciones no se apartarán del alcance de este documento. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación también son útiles como agentes para agonizar la actividad del receptor P_2Y_6 , y se pueden usar in vitro o in vivo para estudiar la función del receptor P_2Y_6 normal y anormal. En determinadas realizaciones, los compuestos de la divulgación se usan, directa o indirectamente, para agonizar la actividad del receptor P_2Y_6 , y se pueden usar en cualquiera de los métodos in vitro y/o in vivo descritos en este documento. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en este

documento son en sí mismos compuestos moduladores del receptor P₂Y₆, y la divulgación abarca estos compuestos, así como sus sales y/o profármacos como agonistas de la divulgación. Otros compuestos, sales y profármacos descritos en este documento no son activos por sí mismos, sino que se convierten in vivo en compuestos que son compuestos moduladores del receptor P₂Y₆ activos. La divulgación contempla que todos dichos compuestos, sales o profármacos de la divulgación, ya sean activos por sí mismos o se conviertan en compuestos activos in vivo, se pueden usar para tratar cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

Esta divulgación se comprenderá mejor a partir de los detalles experimentales que siguen. Sin embargo, un experto en el arte apreciará fácilmente que los métodos y resultados específicos discutidos son meramente ilustrativos de la divulgación tal como se describe más completamente en las realizaciones que siguen a continuación.

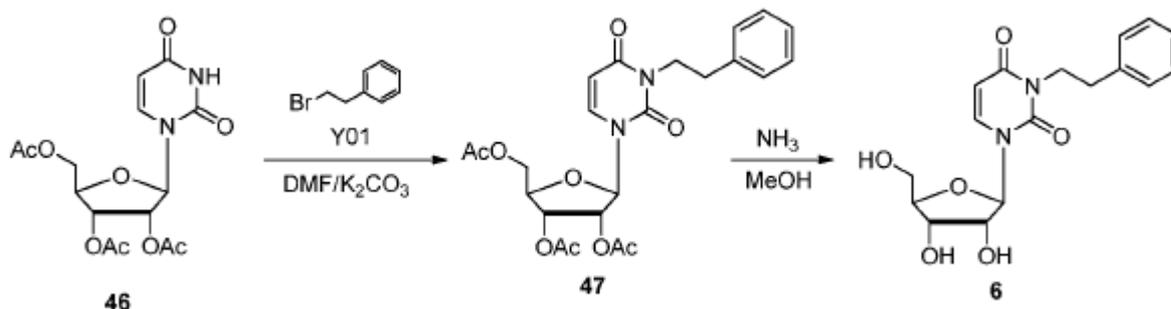
Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 6

El esquema 2 a continuación proporciona una ruta de síntesis general para la preparación del compuesto 6.

Esquema 2



20

Etapa 1: Síntesis del compuesto 47

A una solución de compuesto 46 (3.0 g, 8.11 mmol) en DMF (90 mL) se añadió Y01 (3.0 g, 16.22 mmol) y K₂CO₃ (4.47 g, 16.22 mmol), la mezcla resultante se agitó a 70 °C, durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 250 mL de agua, se extrajo con acetato de etilo (EA) (250 mL x3), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó en columna (eluyendo con PE/EA = 3:1) para dar 3.61 g de 47 como un aceite incoloro, rendimiento: 94%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 12.1, 4.2 Hz, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

30

Etapa 2: Síntesis del compuesto 6

Se disolvieron 3.61 g de 47 en 150 mL de NH₃ 5 N/metanol y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez finalizada la reacción, se eliminó el metanol a vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se recristalizó en EA para dar 1.94 g de 6 como un sólido de color blanco, rendimiento: 73%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 5H), 5.77 (m, 2H), 5.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.80 (t, J = 9.0 Hz, 2H).

35

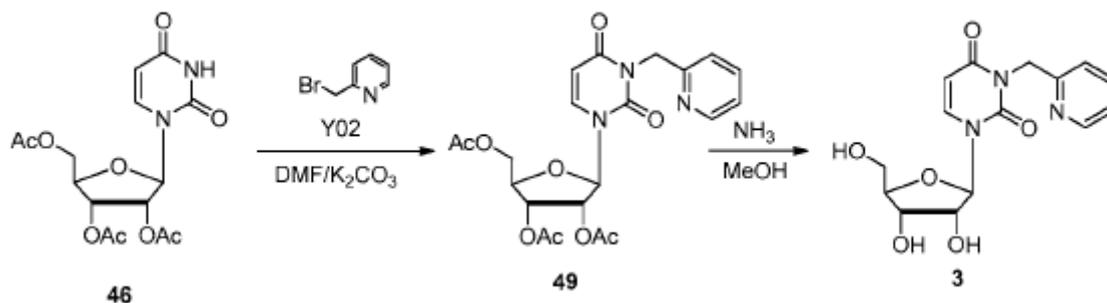
Ejemplo 2

40

Preparación del compuesto 3

El esquema 3 a continuación proporciona una ruta de síntesis general para la preparación del compuesto 3.

Esquema 3



Etapa 1: Síntesis del compuesto 49

- 5 El compuesto 49 se preparó a partir del compuesto 46 según el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 1 del ejemplo 1. Se obtuvieron 2.98 g del compuesto 49 a partir de 3.0 g del compuesto 46, rendimiento: 79.7%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.36 - 5.26 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.31 (s, 3H), 2.05 (t, *J* = 10.5 Hz, 9H).

10 Etapa 2: Síntesis del compuesto 50

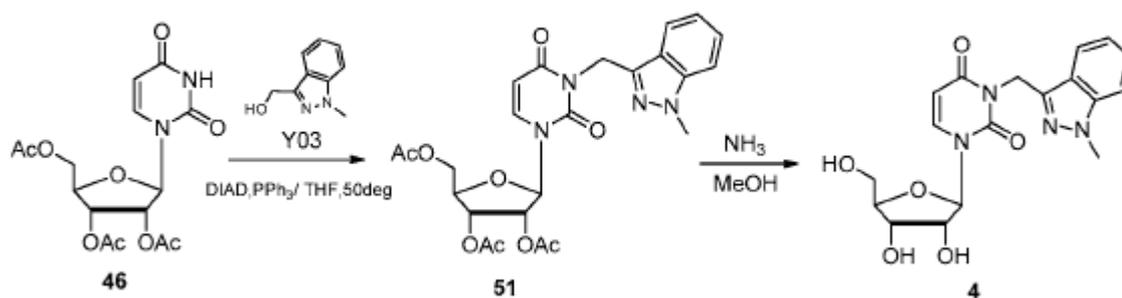
- 15 El compuesto 3 se preparó a partir del compuesto 49 según el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 2 del ejemplo 5. Se obtuvieron 1.79 g del compuesto 3 a partir de 2.98 g del compuesto 49, rendimiento: 82.7%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.81 (dd, *J* = 14.9, 6.5 Hz, 2H), 5.44 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.23 - 5.01 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.53 (m, 1H).

Ejemplo 3

20 Preparación del compuesto 4

El esquema 4 a continuación proporciona una ruta de síntesis general para la preparación del compuesto 4.

Esquema 4



Etapa 1: Síntesis del compuesto 51

- 25 A una solución del compuesto 46 (1.061 g, 1.87 mmol), Y03 (930 mg, 5.73 mmol) y PPh₃ (1.501 g, 5.73 mmol) en 25 mL de THF se añadió gota a gota una solución de DIAD (1.159 g, 5.73 mmol) en 5 mL de THF durante 30 minutos, la mezcla resultante se agitó a 50 °C, durante 3 h. Una vez finalizada la reacción, se eliminó el THF para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó en columna (eluyendo con EA) para dar 1.37 g del compuesto 51 en forma de un aceite, rendimiento: 88.8%.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 4

- 35 El compuesto 4 se preparó a partir del compuesto 51 según el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 2 del ejemplo 1. Se obtuvieron 0.8 g del compuesto 4 a partir de 1.37 g del compuesto 51, rendimiento: 77.4%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 2H), 5.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 2H).

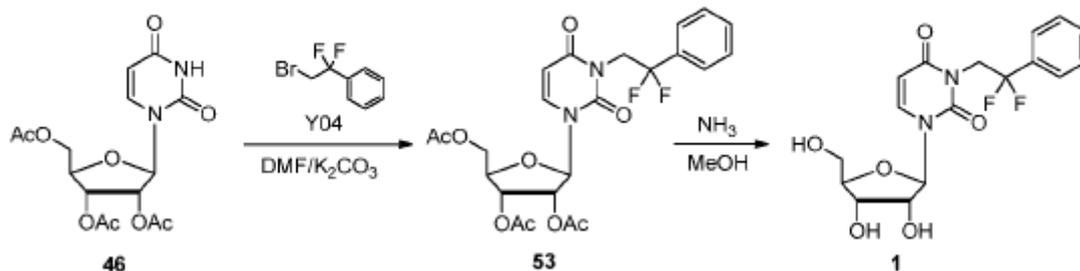
40

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 1

- 5 El esquema 5 a continuación proporciona una ruta de síntesis general para la preparación del compuesto 1.

Esquema 5



Etapa 1: Síntesis del compuesto 53

- 10 El compuesto 53 se preparó a partir del compuesto 46 según el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 1 del ejemplo 1. Se obtuvo un producto en bruto del compuesto 53 a partir de 1.14 g del compuesto 46. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa directamente sin más purificación.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 1

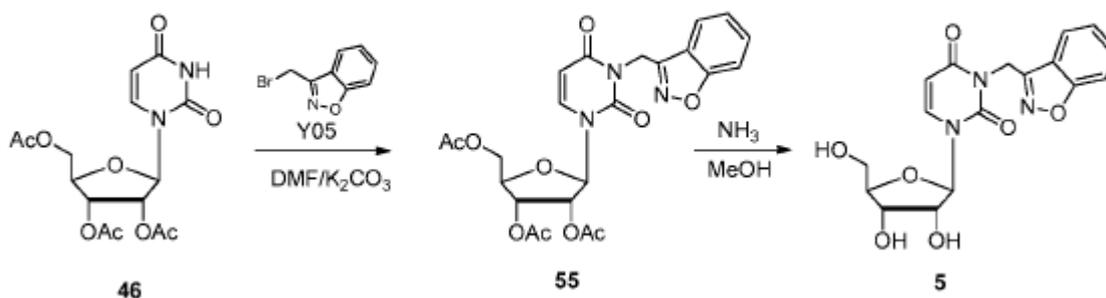
- 15 El compuesto 1 se preparó a partir del compuesto 53 según el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 2 del ejemplo 1. Se obtuvieron 700 mg del compuesto 1 a partir de 1.14 g del compuesto 53, rendimiento: 59.2%. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 5H), 5.72 - 5.82 (m, 2H), 5.07 - 5.10 (m, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 2H), 3.92 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.54 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.32 (m, 1H).

Ejemplo 5

Preparación del compuesto 5

- 25 El esquema 5 a continuación proporciona una ruta de síntesis general para la preparación del compuesto 5.

Esquema 5



Etapa 1: Síntesis del compuesto 55

- 30 El compuesto 55 se preparó a partir del compuesto 46 según el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 1 del ejemplo 1. Se obtuvieron 4.2 g del compuesto 55 a partir de 3.0 g del compuesto 46, rendimiento: 100%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 5.33 (m, 2H), 4.34 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.04 (s, 3H).

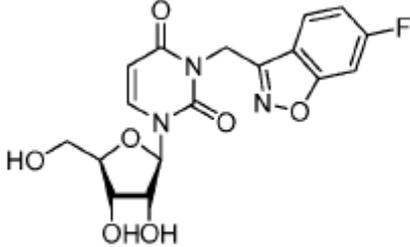
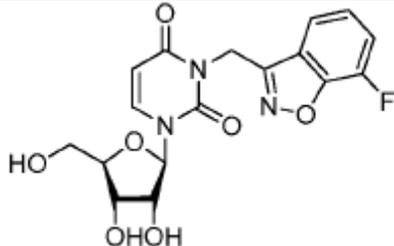
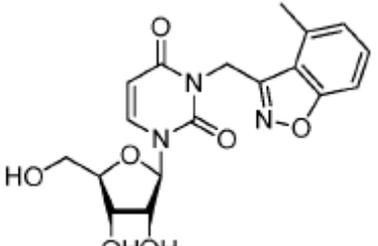
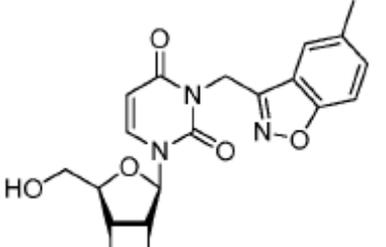
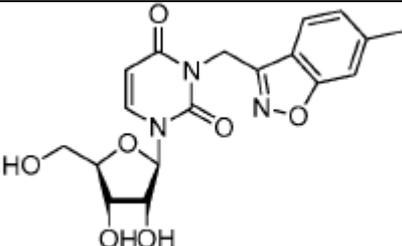
35 Etapa 2: Síntesis del compuesto 5

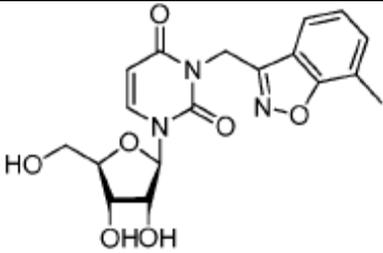
- El compuesto 5 se preparó a partir del compuesto 55 según el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 2 del ejemplo 1. Se obtuvieron 2.36 g del compuesto 5 a partir de 4.2 g del compuesto 55, rendimiento: 75.6%. ¹H RMN

(300 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 - 7.61 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.80 (m, 2H), 5.38-5.42 (m, 3H), 5.16 (m, 1H), 3.85-4.04 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 2H).

5 Los compuestos 32-37 se prepararon según procedimientos de síntesis similares a los usados para preparar el compuesto 5 (véase el esquema 5 anterior). La caracterización de estas sales de sodio se resume en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Caracterización de los compuestos 32-37:

Compuesto	Caracterización
 <p>32</p>	Rendimiento: 97% como un sólido Información TLC: (DCM/MeOH=10/1) Material: R_f = 0.5 Producto: R_f = 0.2 ^1H RMN(400 MHz, MeOD): δ 8.15 (1H, d, J = 8 Hz), 7.93-7.89 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30-7.26 (1H, m), 7.23-7.18 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 8 Hz), 5.51 (2H, s), 4.19-4.17 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.78-3.75 (1H, m), 3.33-3.15 (1H, m).
 <p>33</p>	Rendimiento: 64% como un sólido Información TLC: (DCM/MeOH=10/1) Material: R_f = 0.5 Producto: R_f = 0.2 ^1H RMN(400 MHz, MeOD): δ 8.15 (1H, d, J = 8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8 Hz), 7.45-7.37 (2H, m), 5.94 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8 Hz), 5.54 (2H, s), 4.20-4.17 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 4 Hz), 3.86-3.77 (1H, m), 3.33-3.15 (1H, m).
 <p>34</p>	Rendimiento: 93% como un sólido Información TLC: (DCM/MeOH=10/1) Material: R_f = 0.5 Producto: R_f = 0.2
 <p>35</p>	Rendimiento: 75% como un sólido Información TLC: (DCM/MeOH=10/1) Material: R_f = 0.5 Producto: R_f = 0.2 ^1H RMN(400 MHz, MeOD): δ 8.15 (1H, d, J = 8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.52-7.46 (2H, m), 5.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 8 Hz), 5.50 (2H, s), 4.20-4.17 (1H, m), 4.04 (1H, d, J = 4 Hz), 3.86-3.77 (1H, m), 3.33-3.15 (1H, m).
 <p>36</p>	Rendimiento: 83% como un sólido Información TLC: (DCM/MeOH=10/1) Material: R_f = 0.5 Producto: R_f = 0.2 ^1H RMN(400 MHz, MeOD): δ 8.15 (1H, d, J = 8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.49 (2H, s), 4.19-4.17 (2H, m), 4.04 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.87-3.77 (1H, m), 3.36-3.33 (1H, m), 2.53 (3H, s).

 <p style="text-align: center;">37</p>	<p>Rendimiento: 74% como un sólido</p> <p>Información TLC: (DCM/MeOH=10/1)</p> <p>Material: $R_f = 0.5$</p> <p>Producto: $R_f = 0.2$</p> <p>^1H RMN(400 MHz, MeOD): δ 8.15 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.30-7.26 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.52 (2H, s), 4.20-4.16 (2H, m), 4.04 (1H, s), 3.87-3.85 (1H, m), 3.78-3.75 (1H, m), 2.55 (3H, s).</p>
---	--

Ejemplo 6

Materiales y métodos para estudios in vitro e in vivo

5

Activación del receptor P_2Y_6

Se analizaron los ligandos sintéticos para la activación del receptor P_2Y_6 midiendo los cambios de Ca^{2+} inducidos por el receptor con el indicador fluorescente de Ca^{2+} fluo-4. Líneas de células de astrocitoma humano 1321N1 que expresan los receptores P_2Y_2 , P_2Y_4 o P_2Y_6 se sembraron en placas de 24 pocillos. Dos días después de la siembra en placas, se realizaron mediciones fluorométricas y se determinaron las respuestas de las células a una dilución en serie de ligandos. El cambio fluorescente de Ca^{2+} mediado por el receptor P_2Y_6 se determinó mediante la acumulación normalizada de cambio fluorescente de 3 puntos de tiempo después de la administración del ligando restada por valor del control de ACSF. Los cambios en la intensidad fluorescente se representaron gráficamente correspondientes a la concentración del ligando en GraphPad. La curva de respuesta a la dosis de respuesta y EC_{50} para cada ligando se estimó usando un ajuste de curva no lineal y un análisis Sigmoidal de dosis-respuesta. La sal sódica del derivado de difosfato del compuesto 5 exhibía una EC_{50} de 12 nM. Se demostró que la sal sódica del derivado de difosfato del compuesto 5 activa selectivamente los receptores P_2Y_6 comparando sus efectos movilizadores de Ca^{2+} en tres líneas celulares de astrocitoma humano 1321N1 que expresan los receptores P_2Y_2 , P_2Y_4 o P_2Y_6 . La sal sódica del derivado de difosfato del compuesto 5 solo fue eficaz para elevar los niveles de Ca^{2+} cuando se aplica a células que expresan los receptores P_2Y_6 y no es efectiva en células que expresan los receptores P_2Y_2 o P_2Y_4 . La capacidad de la sal de sodio del derivado de difosfato del compuesto 5 para elevar las señales de Ca^{2+} en las células que expresan el receptor P_2Y_6 se atenuó mediante la adición del antagonista de P_2Y_6 MRS2578.

25 Ratones PSAPP

Se cruzaron ratones transgénicos mutantes heterocigotos APP (K670N/M671L) (50% C57B6, 50% SJL) con ratones transgénicos mutantes heterocigóticos (A246E) PS-1 (50% C57B6, 50% SJL) para generar ratones transgénicos PSAPP heterocigóticos. (también denominado ratones PS-1/APP o PSAPP+/+), que se refiere a animales heterocigotos para el transgén PS-1 A246E y el transgén APP K670N/M671L. Los animales de control no transgénicos eran compañeros de camada (también denominados ratones PSAPP_{-/-}) generados en la cría de animales transgénicos PSAPP. El genotipo del ratón se determinó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se usaron ratones machos y hembras de 6-7 meses para los experimentos a continuación. Todos los experimentos con animales se realizaron según el Comité de Cuidado y Uso de Animales de Tufts y con las regulaciones y políticas nacionales.

Estudio de obtención de imágenes in vivo en dos fotones

En este estudio, se anestesiaron ratones PSAPP usando isoflurano y se usó una preparación de cráneo fino para minimizar el daño en la superficie. Las placas de amiloide se visualizaron con marcaje con metoxiX04 y el plasma sanguíneo se marcó con rodamina dextrano para facilitar la relocalización de la misma área de imagen. Las imágenes de la pila se obtuvieron utilizando un sistema de dos fotones (Prairie Technologies) con excitación a 850 nm. La emisión fue detectada por tubos fotomultiplicadores externos (525/70, DLCP 575, 607/45 nm).

45 Inyección estereotáxica

Los animales fueron anestesiados e inmovilizados en un marco estereotáxico. Para cada inyección, 1 μl de UDP 10 mM u otros compuestos apropiados en líquido cefalorraquídeo artificial (ACSF) como el vehículo se inyectaron intraventricularmente utilizando las siguientes coordenadas: AP 0.2 mm, ML 1 mm y DV 2.2 mm.

50

Histología e inmunohistoquímica

Los ratones se perfundieron transcardialmente con paraformaldehído al 4% y se recogieron secciones coronales de 40 μm . Las secciones se incubaron secuencialmente en 0.3% de H_2O_2 durante 10 minutos, solución de bloqueo durante 2 horas, solución de bloqueo que contenía el anticuerpo primario (anti-beta1-42 de conejo; anti-beta1-40 de

55

conejo, de Chemicon International y anti-CD45 de rata) para 48 horas a 4 °C, y solución de bloqueo que contiene anticuerpo biotinilado o anticuerpo marcado fluorescentemente durante 2 horas a temperatura ambiente. Las secciones se visualizaron en un microscopio de campo brillante o un microscopio confocal, y la densidad óptica se obtuvo usando el software MetaMorph.

5

Prueba de acondicionamiento de miedo

En el primer día, los animales fueron entrenados en un aparato de acondicionamiento de miedo por un total de 7 minutos con un paradigma de dos pares de claves y choque leve del pie (un estímulo acústico acondicionado de 30 s, 80dB, un estímulo de choque de 2 s, 0.5mA). Para evaluar el aprendizaje contextual del miedo, los animales fueron devueltos al contexto de entrenamiento 24 horas después del entrenamiento, y el comportamiento de congelación se calificó durante 5 minutos. El comportamiento de congelación fue controlado por MotorMonitor (Hamilton Kinder) y se calificó cada 5 segundos.

15 Electrofisiología y grabación de potenciación a largo plazo (LTP)

Se prepararon rodajas de hipocampo (350 μm de grosor) a partir de ratones PSAPP de 6 meses. Las respuestas de referencia se obtuvieron cada 10 segundos y se midieron sucesivamente las curvas de entrada-salida (I/O), la modificación del pulso emparejado y la LTP. La intensidad de estimulación se estableció a un nivel que da un valor del 30% del máximo obtenido. Se indujeron LTP por estimulación de alta frecuencia (HFS, 100 pulsos a 100 Hz, cuatro veces) o por estimulación por estallido-theta (TBS, 10 ráfagas a 5 Hz, repetidas 10 veces en intervalos de 15 s).

25 Ejemplo 7

Activación dependiente de la dosis del receptor P_2Y_6

Se ensayaron los ligandos sintéticos para la activación del receptor P_2Y_6 midiendo los cambios de Ca^{2+} inducidos por el receptor con el indicador fluorescente de Ca^{2+} fluo-4, y los resultados se muestran en la figura 10 (A)-(K). Líneas de células de astrocitoma humano 1321N1 que expresan los receptores P_2Y_2 , P_2Y_4 o P_2Y_6 se sembraron en placas de 24 pocillos. Dos días después de la siembra en placas, se realizaron mediciones fluorométricas y se determinaron las respuestas de las células a una dilución en serie de ligandos. El cambio fluorescente de Ca^{2+} mediado por el receptor P_2Y_6 se determinó mediante la acumulación normalizada de cambio fluorescente de 3 puntos de tiempo después de la administración del ligando restada por valor del control de ACSF. Los cambios en la intensidad fluorescente se representaron gráficamente correspondientes a la concentración del ligando en GraphPad. Se estimó la curva de dosis-respuesta y EC_{50} para cada ligando usando un ajuste de curva no lineal y un análisis de dosis-respuesta Sigmoidal. La sal sódica del derivado de difosfato del compuesto 5 exhibía una EC_{50} de 12 nM. Se demostró que la sal sódica del derivado de difosfato del compuesto 5 activa selectivamente los receptores P_2Y_6 comparando sus efectos movilizadores de Ca^{2+} en tres líneas celulares de astrocitoma humano 1321N1 que expresan los receptores P_2Y_2 , P_2Y_4 o P_2Y_6 . La sal sódica del derivado de difosfato del compuesto 5 solo fue eficaz para elevar los niveles de Ca^{2+} cuando se aplica a células que expresan los receptores P_2Y_6 y no es efectiva en células que expresan los receptores P_2Y_2 , P_2Y_4 . La capacidad de la sal sódica del derivado de difosfato del compuesto 5 para elevar las señales de Ca^{2+} en células que expresan el receptor P_2Y_6 se atenuó mediante la adición del antagonista del receptor P_2Y_6 MRS2578. Estos experimentos demostraron que el derivado de difosfato del compuesto 5 es un agonista del receptor P_2Y_6 .

50 Ejemplo 8

La administración aguda de UDP redujo la carga de placa en los ratones PSAPP

Para evaluar el efecto del UDP sobre la carga de placa, se usó microscopía de dos fotones para evaluar las placas amiloides en la corteza del barril en ratones PSAPP vivos. Las placas amiloides se tiñeron mediante metoxi-X04 administrado sistémicamente. Un día antes de la obtención de imágenes, a los ratones PSAPP se les inyectó metoxi-04 para marcar las placas amiloides. En el día de la imagen, para facilitar la reubicación de la misma área de imagen, el plasma sanguíneo se marcó con dextrano de rodamina. Las imágenes se obtuvieron del mismo punto inicial y final para garantizar el mismo volumen de imagen.

Los resultados se muestran en una proyección de intensidad máxima de una pila fluorescente que contiene 45 planos. Las imágenes representativas de las placas amiloides marcadas con metoxi-X04 y la angiopatía en los días 1 se muestran en la figura 1 (A)-(C). Inmediatamente después de la obtención de imágenes, a los animales se les inyectó ACSF o UDP intracerebroventricularmente (i.c.v.) y se les permitió recuperarse. El día 4, los animales se sometieron a un segundo período de formación de imágenes de las mismas regiones estudiadas el día 1 y los resultados se muestran en la figura 1 (D)-(F). El patrón similar de angiopatía (que se muestra con flechas abiertas) indicaba la misma área de imagen.

65

En general, el área ocupada por placa disminuida se observó el día 4 después de la administración de UDP. En las imágenes con mayor aumento (Figura 1 (C) y (F)), las mismas placas de núcleo denso (como se muestra por las flechas) podrían identificarse en función de su morfología y ubicación con respecto al vaso sanguíneo. Se observó que las placas densas del núcleo tenían un marcaje metoxi-X04 más intenso, pero con un tamaño de placa disminuido (como se muestra por las flechas), en comparación con el tamaño de las mismas placas en el día 1. Esto sugirió que el tratamiento UDP redujo el tamaño de las placas en animales vivos. Este efecto se evaluó adicionalmente al cuantificar el número de placas, la carga de placa y el tamaño de la sección transversal de las placas individuales. Véase la figura 2 (A)-(E). El análisis cuantitativo mostró que el tratamiento con UDP aguda condujo a una reducción del 12.6% en el número de placas ($P < 0.01$) y una reducción del 17.2% en la carga de placa ($P < 0.01$) en la corteza del barril evaluada mediante microscopía de dos fotones. Las placas individuales identificadas que se detectaron en la segunda sesión de imágenes mostraron una reducción del 18.2% ($P < 0.01$) en el área de la sección transversal después del tratamiento con UDP.

Después de repetidas imágenes, los cerebros se fijaron y se sometieron a inmunohistoquímica postmortem con anticuerpos específicos de beta amiloide $\beta 1-40$ y $\beta 1-42$ para evaluar la carga de placa (área ocupada por inmunotinción de placa) en la corteza y el hipocampo. Véase la figura 3 (A)-(D). El tratamiento UDP resultó en una disminución del 60% ($p < 0.05$) y del 62% ($p < 0.01$) en la carga de placa en la corteza y el hipocampo, respectivamente, según se evaluó mediante tinción con el anticuerpo $\beta 1-40$. La cuantificación de la tinción con el anticuerpo $\beta 1-42$ mostró una disminución del 48% ($P < 0.01$) y del 47% ($P < 0.05$) en la carga de placa en la corteza y el hipocampo, respectivamente. Véase la figura 4 (A)-(F). Tanto la formación de imágenes in vivo como la tinción de post hoc mostraron una disminución en la carga de placa en cerebros de ratones PSAPP, consistente con una carga de placa reducida en los animales sometidos a prueba después de la administración aguda de UDP (por ejemplo, un agonista del receptor P_2Y_6).

Ejemplo 9

La activación de los receptores P_2Y_6 redujo la carga de placa en los ratones PSAPP

3-fenacil-UDP (también denominado como PSB0474) es un agonista del receptor P_2Y_6 potente y selectivo ($EC_{50} = 70$ nM, > 500 veces selectivo). En este estudio, el receptor P_2Y_6 se activó in vivo usando 3-fenacil-UDP (PSB0474). El efecto que puede tener esta activación sobre la carga de placa también se evaluó.

PSB0474 se administró sistémicamente a ratones PSAPP mediante inyección intraperitoneal durante 2, 4 y 6 días consecutivos. En un grupo, antes de la evaluación y después de la administración durante 6 días consecutivos, el tratamiento se suspendió durante dos semanas (grupo de 6 + 2 semanas). Los cerebros se fijaron y la carga de placa se evaluó mediante inmunotinción con los anticuerpos específicos de beta amiloide: $\beta 1-40$ y $\beta 1-42$. Las imágenes representativas de la carga de placa en la corteza y el hipocampo de animales que recibieron inyecciones de PSB0474 según los programas de inyección anteriores se muestran en la figura 5 (A)-(D). Los datos cuantitativos mostraron que la administración de PSB0474 durante 4 y 6 días consecutivos disminuyó significativamente la inmunorreactividad de $\beta 1-40$ tanto en la corteza como en el hipocampo (Figura 6 (A) y 6 (B)). Considerando que, cuando la administración de PSB0474 se detuvo durante 2 semanas después de seis días consecutivos de tratamiento (indicado como el grupo de 6 + 2 semanas), la tinción de $\beta 1-40$ se recuperó; aunque a un nivel inferior al observado en ratones tratados con solución salina como control de vehículo. Las figuras 6A y 6B representan la reducción en la carga de placa (%) de la corteza y el hipocampo, respectivamente, en ratones PSAPP después del tratamiento con 3-fenacil-UDP durante 2, 4 o 6 días consecutivos, según se ensayó mediante tinción con el anticuerpo $\beta 1-40$. Las figuras 6C-6F representan los datos obtenidos después de la administración de diferentes dosificaciones de PSB0474. Es importante señalar que un aumento de 1000x en la dosis de PSB0474 no causó efectos perjudiciales para el animal, lo que sugiere que existe una amplia ventana terapéutica para los agonistas del receptor P_2Y_6 . Sin embargo, con la dosis más alta de 1 mg/kg se observan menores efectos sobre el punto final de eficacia, presumiblemente debido a que la mayor ocupación del receptor condujo a cierta desensibilización/internalización del receptor P_2Y_6 . Este resultado indica que la activación del receptor P_2Y_6 atenúa significativamente la carga de placa tanto en la corteza como en el hipocampo en ratones PSAPP.

Ejemplo 10

La administración de UDP agudo mejoró la función cognitiva y LTP del hipocampo en ratones PSAPP

Se ha informado que el péptido beta amiloide es tóxico para la transmisión sináptica, y la acumulación de proteína amiloide está asociada con deterioro cognitivo tanto en modelos animales de AD como en pacientes con AD. Además, la acumulación de proteína amiloide se observa en otras afecciones asociadas con el deterioro cognitivo, como en el síndrome de Down. Por lo tanto, investigamos adicionalmente en ratones PSAPP si la reducción observada en la carga de placa también conduciría a la reversión en los déficits cognitivos y de memoria por lo general observados en pacientes con AD, como deterioro cognitivo, memoria deteriorada y déficits en la potenciación a largo plazo (LTP).

En este estudio, el paradigma de aprendizaje asociativo de miedo y acondicionamiento se usó como un ensayo de cognición rápida para ratones PSAPP. Este estudio nos permitió sondear la función cognitiva con un solo día de entrenamiento seguido en 24 horas por pruebas de aprendizaje del miedo contextual y con claves. El aprendizaje contextual del miedo depende de un área del cerebro que ha sido implicada como un lugar para el deterioro cognitivo en AD: el hipocampo. Dos emparejamientos de CS-US para el acondicionamiento del miedo se siguieron 24 horas después mediante la prueba del aprendizaje del miedo contextual y con claves. Estudios previos han informado que los animales PSAPP parecen tener un deterioro selectivo dependiente del hipocampo en el aprendizaje asociativo después de dos emparejamientos de estímulos condicionados para el acondicionamiento del miedo.

En este estudio, se encontró que los ratones PSAPP tratados con ACSF mostraron un bajo comportamiento de congelación durante el tiempo de prueba de 5 minutos (Figura 7 (A)), que es similar al nivel informado en el estudio anterior (Dineley, et al., 2002). Después del tratamiento UDP, los ratones PSAPP exhibieron un comportamiento de congelación mayor durante los primeros 4 minutos, pero no durante el último minuto. El análisis del porcentaje de congelación total (Figuras 7 (B) y 7 (C)) mostró que los ratones PSAPP tratados con UDP agudo mostraron un comportamiento de congelación significativamente mayor ($49\% \pm 5\%$) en comparación con un animal tratado con ACSF ($18\% \pm 3\%$). Estos datos sugieren que el tratamiento agudo UDP rescató el déficit en el aprendizaje de miedo contextual en ratones PSAPP.

En la prueba de acondicionamiento del miedo, los ratones presentan un comportamiento de congelación si tienen memoria de la aplicación del choque aversivo que se administró 24 horas antes. Cuando se colocan en el entorno adecuado, los ratones se "congelan" y no exploran su entorno, ya que prevén la administración de un shock adicional. De este modo, el mayor porcentaje de tiempo que presentan la congelación indica una mayor memoria de su experiencia previa y por lo tanto una mejor memoria. Esto representa una disminución en el deterioro cognitivo observado en los ratones no tratados.

La evidencia acumulada ha demostrado que los péptidos amiloides secretados o aislados de forma natural del cerebro de Alzheimer deterioran la plasticidad sináptica, especialmente la potenciación a largo plazo del hipocampo (Walsh et al., 2002). Por lo tanto, también se realizaron registros de LTP en ratones PSAPP y se investigó si el aclaramiento de placa mediado por el receptor P_2Y_6 afecta la plasticidad sináptica. En este estudio, LTP fue inducida con éxito en el área CA1 del hipocampo en ratones PSAPP envejecidos con estimulación de alta frecuencia (HFS, 100 pulsos a 100 Hz, cuatro veces en intervalos de 20 s). En primer lugar, se observó que la LTP en la sinapsis colateral schaffer dentro de la región CA1 estaba deprimida en ratones PSAPP, en comparación con los compañeros de camada (Figura 8 (A)). Este resultado confirmó los informes anteriores sobre la toxicidad sináptica de Aβ. El tratamiento con UDP agudo revirtió este déficit de LTP en ratones PSAPP, y la LTP aumentó significativamente en comparación con los ratones inyectados con ACSF (Figura 8 (B)). El análisis de la potenciación de los últimos 15 min mostró un aumento significativo en el potencial postsináptico excitador de campo (fEPSP) en ratones PSAPP tratados con UDP, que es comparable al nivel en compañeros de camada PSAPP (Figura 8 (C)). Estos datos apoyan la conclusión de que la activación del receptor P_2Y_6 rescata la deficiencia de LTP en ratones PSAPP, lo que es consistente con la mejora en la cognición mediada por el receptor P_2Y_6 .

Ejemplo 11

La activación del receptor P_2Y_6 con la inyección crónica PSB0474 mejoró la función cognitiva de los ratones PSAPP

De forma similar al tratamiento UDP agudo, la inyección crónica del agonista del receptor P_2Y_6 3-fenacil-UDP (PSB0474) aumentó el porcentaje total de congelación en el ensayo de contexto en ratones PSAPP (Figura 9 (A)-(C)). En este estudio, PSB0474 se administró en dos dosis diferentes, que mostraron un efecto beneficioso en la mejora de la función cognitiva en los ratones PSAPP.

Ejemplo 12

Activación del receptor P_2Y_6 con el derivado del difosfato del compuesto 5 mejoró la función cognitiva de los ratones PSAPP y redujo de la carga de placas en los ratones PSAPP

En este estudio, el derivado de difosfato del compuesto 5 se inyectó intraperitonealmente en ratones PSAPP y WT de 6 a 7 meses a dos dosis diferentes, esto es, $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ o $1 \text{mg}/\text{kg}$ del derivado de difosfato del compuesto 5 (en DMSO/PBS al 1%) durante 7 días consecutivos. De acuerdo con los resultados observados después del tratamiento con UDP o PSB0474 agudo, el tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 aumentó el porcentaje de congelación total en la prueba de contexto en ratones PSAPP (Figura 11). La figura 11 muestra el comportamiento de congelación (porcentaje de congelación) de ratones PSAPP en estudios de acondicionamiento de miedo después del tratamiento con vehículo o el derivado de difosfato del compuesto 5. La figura 11 representa los resultados de experimentos usando la prueba de acondicionamiento de miedo contextual con ratones PSAPP tratados con control de vehículo (barra negra en el centro del gráfico). Estos ratones mostraron un porcentaje de congelación significativamente menor en comparación con los animales de tipo salvaje de la misma edad (barra blanca); indicativo de los déficits de memoria y deterioro cognitivo en ratones PSAPP. La administración del derivado de

5 difosfato del compuesto 5 antes del ensayo mejoró significativamente el comportamiento de congelación (barra rayada a la derecha del gráfico) en comparación con el tratamiento de control. De hecho, este comportamiento que es indicativo de la función cognitiva y la memoria se restauró a un nivel equivalente al observado en los animales de tipo salvaje. Este resultado es consistente con la conclusión de que el derivado de difosfato del compuesto 5 mejoró la función cognitiva (déficits cognitivos disminuidos) en estos ratones, tal como mejorando la memoria y/o el aprendizaje.

10 Se descubrió también que el tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 reduce la carga de placa en la corteza y el hipocampo de ratones PSAPP (Figura 12 (A)-(C)). La figura 12 muestra la carga de placa en la corteza (Cx) y el hipocampo (Hp) de los ratones PSAPP después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 o control de vehículo, como se ensayó usando el anticuerpo específico de beta amiloide β 1-42. La figura 12A representa la disminución sustancial de la carga de placa $A\beta$ (%) en la corteza después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5, en comparación con el control de vehículo. La figura 12B representa la disminución sustancial de la carga de placa $A\beta$ (%) en el hipocampo después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5, en comparación con el control de vehículo. La figura 12C muestra el análisis inmunohistoquímico postmortem de la carga de placa en la corteza y el hipocampo de ratones PSAPP después del tratamiento con el derivado de difosfato del compuesto 5 o control de vehículo. En el análisis se usó el anticuerpo específico beta-amiloide β 1-42.

20 Para generar estos gráficos que muestran la carga de placa, se sacrificaron los ratones, se cortaron secciones del cerebro y se usaron anticuerpos dirigidos contra $A\beta$ 42 para describir $A\beta$ 42. Las imágenes se adquirieron digitalmente y se aplicó un algoritmo para ajustar el umbral de la imagen de modo que las placas se aislaran del fondo. El algoritmo luego calculó el área porcentual del campo de visión ocupado por las placas.

25 Ejemplo 13

El compuesto de nucleósido 5 reduce la carga de placa en los ratones PS1/APP

30 En este estudio, se examinó el efecto de la administración sistémica del compuesto de nucleósido 5 en la reducción de la carga de placa en ratones PS1/APP.

Grupos de animales:

Grupo de animal	Compuesto	Dosis	Marco de tiempo de inyección I.P.
1) PS1/APP+/+ (26 semanas, n=7)	Grupo A	compuesto 5 10 μ g/kg	Una vez por día, durante 7 días
2) PS1/APP+/+ (26 semanas, n=8)	Grupo B	vehículo	Una vez por día, durante 7 días

35 Se recogieron muestras de cerebro para el análisis de Abeta con inmunotinción. Se recogieron muestras de cerebro después de la perfusión transcardial con solución reguladora de fosfato y paraformaldehído al 4%. Se recogieron secciones de cerebro flotante (40 micras) usando un micrótopo. La inmunotinción de para $A\beta$ 40 y $A\beta$ 42 se realizó según el protocolo establecido previamente. Las imágenes con tinción de DAB se recogieron con microscopía de campo claro y se analizaron con ImageJ Macro. Todos los análisis de datos y estadísticas se realizaron en GraphPad Prism 6.0.

45 Los resultados se muestran en las figuras 13 (A) y 13 (B), donde se puede ver que el tratamiento i.p. con el nucleósido redujo significativamente la carga de placa $A\beta$ 40 y $A\beta$ 42, así como la distribución del tamaño de las placas restantes después de siete días de tratamiento. Todos los estudios se realizaron a ciegas a las condiciones de tratamiento.

50 Además del ensayo en modelos de roedores, como se describió anteriormente, los compuestos de la presente divulgación se pueden probar en modelos caninos para enfermedades neurodegenerativas humanas, tales como perros con contraparte canina de la enfermedad de Alzheimer. Además, los estudios ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) y Toxicidad (ADMET) para seguridad, tolerabilidad y perfil farmacocinético (PK) de los compuestos de la presente divulgación se llevan a cabo en roedores y en una segunda especie (como perros). Por ejemplo, un modelo beagle viejo está disponible en InterVivo (véase el sitio web en la página web intervivo.com/aged-dog/ad). Se han informado otros modelos en la bibliografía, tales como Insua et al., Neurobiol Aging, 2010, 31(4): 625-635 (epub 2008 Jun 24, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.014).

55 Ejemplo 14

Biodisponibilidad oral del compuesto 5

60 El valor medio de la biodisponibilidad oral del compuesto de nucleósido 5 es 72.2%. En sangre humana, el compuesto 5 tiene una vida media de 982 minutos.

Ejemplo 15

La administración del derivado difosfato del compuesto 5 disminuyó los niveles de citoquinas en circulación en el plasma de los ratones PSAPP

5 Se evaluaron las citoquinas inflamatorias en plasma de ratón tanto de tipo salvaje como de ratones PS1/APP (modelo de ratón de Alzheimer) y se evaluó el impacto del suministro intraperitoneal del derivado de difosfato del compuesto 5 en las citoquinas en circulación. Se administraron siete inyecciones intraperitoneales diarias de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del derivado de difosfato del compuesto 5 a ratones. 24 horas después de la inyección final, se recogió el plasma. 10 Ratones compañeros de camada de tipo salvaje, de edad similar y ratones PSAPP (> 6 meses) se trataron ya sea con vehículo (solución salina tamponada con fosfato) o vehículo que contenía el compuesto. En comparación con los ratones de tipo salvaje, los ratones PSAPP mostraron niveles más altos de varias citoquinas (donde los niveles de citoquinas se midieron en pg/ml .) En particular, IL-9, IL-15 y MIG se elevaron en comparación con los controles de vehículo WT. El tratamiento con compuesto redujo los niveles de varias citoquinas en ratones PSAPP incluyendo IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-9, IL-10, IL-15, MIG y MIP1 α . Además, el tratamiento redujo los niveles de ciertas citoquinas en animales de tipo salvaje (por ejemplo, IL-2 e IL-10) que respaldan la conclusión de que la actividad de agonizante del receptor P₂Y₆, directa o indirectamente, afecta a las citoquinas inflamatorias en general (por ejemplo, No específicamente en los modelos de Alzheimer). Véase la figura 14.

Ejemplos 16

La administración del compuesto 5 para los ratones PSAPP presintomáticos redujo la acumulación de β -amiloides y redujo el deterioro

25 En este estudio, el tratamiento de ratones PSAPP comenzó cuando los ratones eran presintomáticos. Específicamente, el tratamiento se inició cuando los ratones tenían aproximadamente 3 meses. Se trataron ratones PSAPP durante 100 días con inyecciones intraperitoneales diarias de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del compuesto 5 o vehículo. Después del tratamiento, se evaluó a los ratones en una tarea de acondicionamiento de miedo para la formación de memoria. Posteriormente, también se evaluó la carga de placa en los ratones. Los datos proporcionados en los ejemplos 16 y 30 17 son para 19 ratones tratados con vehículo y 22 ratones tratados con compuesto. Los datos proporcionados para el grupo tratado con vehículo son el promedio en esos ratones, y las barras de error representan el error estándar (SEM). De forma similar, los datos proporcionados para el grupo tratado con compuesto es el promedio en esos ratones, y las barras de error representan el SEM.

35 El tratamiento con el compuesto 5 previno alteraciones en la memoria de miedo contextual. En otras palabras, el tratamiento reduce la pérdida de memoria que de otra forma se desarrolla y se observa en ratones PSAPP. La memoria se evalúa por el porcentaje de tiempo que los ratones se "congelan" 24 horas después de una descarga eléctrica que induce temor. Cuanto mayor es la congelación, mayor es la memoria del shock anterior. Como se representa en la figura 15, los ratones tratados con el compuesto 5 muestran un aumento estadísticamente significativo en este tiempo de congelación, en comparación con los ratones tratados con vehículo.

Además, los ratones tratados con el compuesto 5 tenían una carga de placa reducida. Esto refleja una reducción en la acumulación de β amiloide en los ratones tratados con el compuesto 5 frente a los ratones tratados con vehículo. Véase la figura 16. En las figuras 15 y 16, compuesto 5 se indica a lo largo del eje x como "compuesto".

Ejemplo 17

La administración del compuesto 5 disminuyó los niveles de citoquinas en el plasma de los ratones PSAPP

50 Como parte del estudio descrito en el ejemplo 16, también se evaluaron los niveles de numerosas citoquinas en plasma de ratones tratados con vehículo o compuesto 5. Como se describe en el ejemplo 16, el tratamiento se inició cuando los ratones tenían aproximadamente 3 meses. Se trataron ratones PSAPP durante 100 días con inyecciones diarias de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del compuesto 5 o vehículo. Tras el tratamiento y el experimento de la tarea de acondicionamiento de miedo, se tomó plasma para el análisis de citoquinas múltiples de los niveles de citoquinas en circulación en ratones PSAPP tratados con vehículo frente a tratados con compuesto. Los niveles de citoquinas se analizan usando un sistema multi-plex en el que las perlas se marcan con anticuerpos de captura específicos para cada analito analizado. Cada conjunto de perlas está acoplado a un anticuerpo de captura específico y se distingue de las perlas acopladas a un anticuerpo de captura diferente. De este modo, los niveles de cada analito se pueden evaluar y distinguir. Estos resultados se resumen en las figuras 17-20, y los niveles de cada analito se muestran en 60 pg/ml . En las figuras 17-20, el compuesto 5 está indicado a lo largo del eje x como "compuesto".

En resumen, después del tratamiento durante 100 días con el compuesto 5, se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles plasmáticos de IL-4, IL-10 e IL-12 (también denominado IL-12 (p70)), en comparación con los ratones tratados con control de vehículos. Véase la figura 17. Para IL-12, la reducción observada representa una reducción real en la IL-12 funcional, citoquina heterodimérica, y no solo una reducción en

la subunidad p40 común a múltiples citoquinas. Específicamente, los datos que examinan la subunidad p40 sola (representada como IL-12 (p40), usando un anticuerpo de captura que mide la subunidad p40) no reflejan un cambio después del tratamiento con el compuesto 5 mientras que los datos de IL-12 (p70) muestran una reducción estadísticamente significativa después del tratamiento con el compuesto 5 (véase la figura 17). Independientemente del mecanismo de acción por el que se reduce la IL-12, estos resultados indican que no es meramente a través de un mecanismo genérico para todas las citoquinas que comparten la subunidad p40. A lo largo de la aplicación, nos referimos a una reducción en los niveles de citoquinas IL-12 indistintamente por referencia a "IL-12" o "IL-12 (p70)".

Además, los niveles plasmáticos promedio de otras numerosas citoquinas, como IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-13, IL-17, LIF, MIP-1 α y MIP-1 β también se redujeron. Sin embargo, la administración del compuesto no dio como resultado una inmunosupresión general, ya que los niveles de varias citoquinas no se modificaron en los ratones tratados. Por ejemplo, no se observaron o sustancialmente no se observaron cambios en los niveles de M-CSF, MIP-2, Eotaxina, GM-CSF, G-CSF, LIX, MCP-1, IL-1 α e IP-10.

Ejemplo 18

La administración del compuesto redujo el β amiloide, impidió el déficit de memoria y redujo los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en ratones PSAPP

En este estudio, el tratamiento de ratones PSAPP comenzó cuando los ratones eran pre-sintomáticos. Específicamente, el tratamiento se inició cuando los ratones tenían aproximadamente 3 meses. Se trataron ratones PSAPP durante 100 días con inyecciones intraperitoneales diarias de 10 μ g/kg de compuesto 5 o vehículo. Después del tratamiento, los ratones se evaluaron para lo siguiente: concentración de citoquinas proinflamatorias en circulación; carga de beta amiloide (por ejemplo, carga de placa); y la memoria en una tarea de acondicionamiento de miedo para la formación de la memoria. Los datos proporcionados en el ejemplo 18 son para 18 ratones tratados con vehículo y 20 ratones tratados con compuesto. Los datos proporcionados para el grupo tratado con vehículo es el promedio en esos ratones, y las barras de error representan el error estándar (SEM). De forma similar, los datos proporcionados para el grupo tratado con compuesto es el promedio en esos ratones, y las barras de error representan el SEM. Los ratones se evaluaron por primera vez en el experimento de la tarea de acondicionamiento del miedo. Posteriormente, se tomó plasma para análisis de citoquinas múltiples de los niveles en circulación de citoquina en el plasma. Finalmente, se evaluó la carga de placa en la corteza y el hipocampo de los ratones.

Como se representa en la figura 21, después del tratamiento durante 100 días con el compuesto 5, se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles plasmáticos de las siguientes citoquinas: IL-12 (también conocida como IL-12 (p70)), IL-13, IL-17, IL-10, IL-4, MIP-1a, MIP-1b e IL-2. Véase la figura 21. Para IL-12, la reducción observada representa una reducción real en la IL-12 funcional, citoquina heterodimérica, y no solo una reducción en la subunidad p40 común a múltiples citoquinas, como se explicó anteriormente. Para cada citoquina examinada, los niveles en plasma (por ejemplo, concentración en plasma) se miden en pg/ml y los niveles observados en ratones tratados con el compuesto 5 se comparan con los observados en ratones tratados con control de vehículo.

Como se representa en la figura 22 (C), el tratamiento con el compuesto 5 previno alteraciones en la memoria de miedo contextual. En otras palabras, el tratamiento reduce la pérdida de memoria que de otra forma se desarrolla y se observa en ratones PSAPP. La memoria se evalúa por el porcentaje de tiempo que los ratones se "congelan" 24 horas después de una descarga eléctrica que induce temor. Cuanto mayor es la congelación, mayor es la memoria del shock anterior. Como se representa en la figura 22 (C), los ratones tratados con el compuesto 5 muestran un aumento estadísticamente significativo en este tiempo de congelación, en comparación con los ratones tratados con vehículo.

Además, los ratones tratados con el compuesto 5 tenían una carga de placa reducida. Esto refleja una reducción en la acumulación de beta amiloide en los ratones tratados con el compuesto 5 frente a los ratones tratados con vehículo (véanse las figuras 22 (A) y 22 (B)). La acumulación de beta amiloide disminuyó tanto en la corteza como en el hipocampo de los ratones tratados con el compuesto 5. Véase la figura 22 (A) y 22 (B), respectivamente. En la figura 21, los asteriscos corresponden a los siguientes valores p: * p < 0.05; ** p < 0.01. En la figura 22, los asteriscos corresponden a los siguientes valores p: para 22A, *** p < 0.01; para 22B y C, * p < 0.02.

Ejemplo 19

Tratamiento de siete días con el compuesto 5 invirtió la acumulación β amiloide y redujo los niveles de citoquinas proinflamatorias en los ratones PSAPP

En este estudio, el tratamiento de ratones PSAPP comenzó después de que los ratones ya eran sintomáticos. Específicamente, el tratamiento se inició cuando los ratones tenían aproximadamente 6 meses. Los ratones PSAPP se trataron durante 7 días con inyecciones intraperitoneales diarias de 10 μ g/kg del compuesto 5 o vehículo. Después del tratamiento, los ratones se evaluaron para lo siguiente: concentración de citoquinas proinflamatorias en

circulación; carga de beta amiloide (por ejemplo, carga de placa); y tamaño de placa. Los datos proporcionados en el ejemplo 19 son para 7 ratones tratados con vehículo y 7 ratones tratados con compuesto. Los datos proporcionados para el grupo tratado con vehículo es el promedio en esos ratones, y las barras de error representan el error estándar (SEM). De forma similar, los datos proporcionados para el grupo tratado con compuesto es el promedio en esos ratones, y las barras de error representan el SEM. El plasma se tomó para el análisis de citoquinas múltiples de los niveles en circulación de citoquina en el plasma. Posteriormente, se evaluó la carga de placa en la corteza (usando A β 40) y el hipocampo (usando A β 42) de los ratones, y también se evaluó el tamaño de la placa.

Como se representa en la figura 23, después del tratamiento durante 7 días con el compuesto 5, se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles plasmáticos de las siguientes citoquinas: IL-12 (también denominada IL-12 (p70)), IL-13, IL-17, IL-10, MIP-1a, MIP-1b y TNF α . Véase la figura 23. Para cada citoquina examinada, se midieron los niveles en plasma (por ejemplo, la concentración en plasma) en pg/ml y los niveles observados en los ratones tratados con el compuesto 5 se compararon con los observados en los ratones tratados con control de vehículo.

Como se representa en la figura 24 (A) y 24 (B), los ratones tratados con el compuesto 5 tenían una carga de placa reducida. Esto refleja una reducción en la acumulación de β amiloide en los ratones tratados con el compuesto 5 frente a los ratones tratados con vehículo (véase la figura 24 (A)). La acumulación de beta amiloide disminuyó tanto en la corteza (panel superior de la figura 24 (A)) como en el hipocampo (panel inferior de la figura 24 (A)) de los ratones tratados con el compuesto 5. Además, se observó una disminución en el tamaño de placa en ratones tratados con el compuesto 5 (véase la figura 24 (B)). En la figura 23, los asteriscos corresponden a los siguientes valores p: * p < 0.05; ** p < 0.005; *** p < 0.0005. En la figura 24, los asteriscos corresponden a los siguientes valores p: * p < 0.05.

Ejemplo 20

Los compuestos moduladores de P₂Y₆ median la liberación de citoquinas en células THP-1 humanas

Las células THP-1, una línea celular humana derivada de monocitos, se trataron in vitro con vehículo, el antagonista del receptor P₂Y₆ MRS 2578, o compuesto 5, individualmente o en combinación. Las células THP-1 se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de 4 x 10⁵ células/pocillo en medio de cultivo durante 24 horas. A continuación, se añadieron vehículo, compuesto 5 o MRS 2578 (solos o en combinación) a los cultivos durante 24 horas. Posteriormente, el medio de cultivo se aspiró y se sometió a análisis de citoquinas múltiples. Los datos se presentan como medias +/- sem. Véanse las figuras 25 y 26. La MRS 2578 tiene un peso molecular de aproximadamente 472 y también se describe con el número CAS 711019-86-2.

Como se resume en la figura 25, el tratamiento de células THP-1 humanas con el antagonista del receptor P₂Y₆ MRS 2578 aumentó la liberación de ciertas citoquinas de las células, medida por un aumento en la concentración observada de citoquinas particulares en el medio de cultivo, consistente con un efecto antiinflamatorio ejercido endógenamente por este receptor. Se evaluaron numerosas citoquinas, y los datos para fractalquina, PDGF-BB e IL-7 se muestran en la figura 25. La concentración observada de estas citoquinas en el medio de cultivo, después del tratamiento, se indica a lo largo del eje y en pg/ml. En la figura 25, los asteriscos corresponden a los siguientes valores p: * p < 0.05; ** p < 0.02; *** p < 0.002.

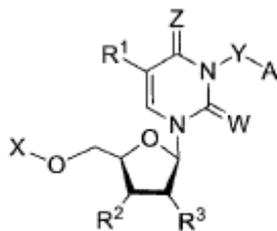
Además, nuestros estudios en células THP-1 humanas mostraron que los efectos de la actividad moduladora del receptor P₂Y₆ eran recíprocos. Específicamente, el tratamiento de células en cultivo con el compuesto 5 (10 nM) redujo la liberación de citoquinas. Esto es consistente con los efectos inhibitorios sobre la concentración de citoquina en plasma observada después de la administración del compuesto 5 a ratones. Este efecto inhibitorio se bloqueó coincubando las células tanto en el compuesto 5 como en el antagonista del receptor P₂Y₆ MRS 2578. La figura 26 resume los resultados de un experimento en el que se examinó la liberación de IL-7 a partir de células THP-1 humanas.

De manera interesante, la concentración del compuesto 5 usado en este experimento, 10 nM, está según la dosis efectiva del compuesto 5 (10ug/kg) que da una C_{max} de 13 nM.

La figura 26 resume los datos que evalúan la concentración de citoquina (IL-7) liberada de células THP-1 humanas tratadas in vitro con vehículo, compuesto 5, el antagonista P₂Y₆ MRS 2578 o ambos compuestos 5 y MRS 2578. La concentración de citoquina secretada en los medios de cultivo se mide en pg/ml, tal como se representa en el eje y. El tratamiento con MRS 2578 aumentó la liberación de IL-7 a partir de células THP-1 humanas. El tratamiento con el compuesto 5 disminuyó la liberación de IL-7 a partir de células THP-1 humanas, y este efecto se anuló por cotratamiento con MRS 2578. En la figura 26, los asteriscos corresponden a los siguientes valores de p: * p < 0.05.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



I

5 o una sal del mismo, en el que:

A es un anillo aromático bicíclico (C5-C10) que tiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el anillo aromático está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

10 X se selecciona de:

-H, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, y -P(O)(OR⁵)₂;

Y es un enlace o un grupo alifático (C1-C5) independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R⁴;

15

Z y W se seleccionan cada uno independientemente de =O, =S, =N(R⁵), y =NOR⁵;

R¹ se selecciona de:

20 -H, halógeno, -OR⁵, -CN, -CF₃, -OCF₃ y un grupo alifático (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o más R⁷; R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -OC(O)R⁵,

-OC(O)NR⁵R⁶, y -OC(O)OR⁵;

25 cada aparición de R⁴ se selecciona independientemente de:

30 halógeno, -OR⁵, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁵, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁵)₂, -SR⁵, -SOR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₃R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)C(O)R⁵, -C(O)CH₂C(O)R⁵, -C(S)R⁵, -C(S)OR⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)C(O)OR⁵, -C(O)C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)R⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -OC(O)N(R⁵)₂, -C(S)N(R⁵)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁵, -N(R⁵)N(R⁵)COR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)N(R⁵)CON(R⁵)₂, -N(R⁵)SO₂R⁵, -N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(O)OR⁵, -N(R⁵)C(O)R⁵, -N(R⁵)C(S)R⁵, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂, -N(COR⁵)COR⁵, -N(OR⁵)R⁵, -C(=NH)N(R⁵)₂, -C(O)N(OR⁵)R⁵, -C(=NOR⁵)R⁵, -OP(O)(OR⁵)₂, -P(O)(R⁵)₂, -P(O)(OR⁵)₂, o -P(O)(H)(OR⁵);

cada aparición de R⁵ se selecciona independientemente de:

35

H-,

(C1-C12)-alifático-,

40

(C3-C10)-cicloalquil- o -cicloalquenil-,

[(C3-C10)-cicloalquil o -cicloalquenil]-(C1-C12)-alifático-,

(C6-C10)-aril-,

45

(C6-C10)-aril-(C1-C12)alifático-,

(C3-C10)-heterocicliil-,

50

(C6-C10)-heterocicliil-(C1-C12)alifático-,

(C5-C10)-heteroaril-, y

(C5-C10)-heteroaril-(C1-C12)-alifático-;

55

en la que dos grupos R^5 unidos al mismo átomo forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO_2 , en la que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10), o un heterociclilo (C3-C10); y

5

en la que cada grupo R^5 está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ;

R^6 se selecciona de:

10 $-R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$ y $-S(O)_2R^5$;

cada aparición de R^7 se selecciona independientemente de:

15 halógeno, $-OR^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^8$, oxo, tioxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-SO_3R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-C(O)CH_2C(O)R^8$, $-C(S)R^8$, $-C(S)OR^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)C(O)OR^8$, $-C(O)C(O)N(R^8)_2$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-OC(O)N(R^8)_2$, $-C(S)N(R^8)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^8$, $-N(R^8)N(R^8)COR^8$, $-N(R^8)N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)N(R^8)CON(R^8)_2$, $-N(R^8)SO_2R^8$, $-N(R^8)SO_2N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(O)OR^8$, $-N(R^8)C(O)R^8$, $-N(R^8)C(S)R^8$, $-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$, $-N(R^8)C(S)N(R^8)_2$, $-N(COR^8)COR^8$, $-N(OR^8)R^8$, $-C(=NH)N(R^8)_2$, $-C(O)N(OR^8)R^8$, $-C(=NOR^8)R^8$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^8)_2$, o $-P(O)(H)(OR^8)$;

20

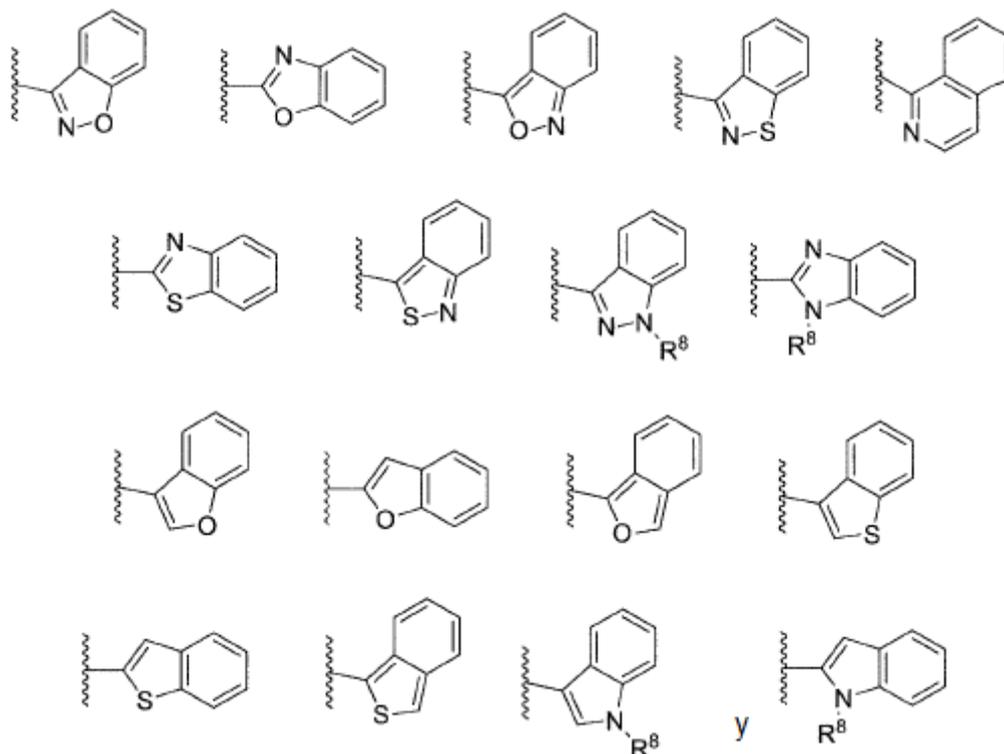
cada aparición de R^8 se selecciona independientemente de:

H- y (C1-C6)-alifático- ;

25 y un portador, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

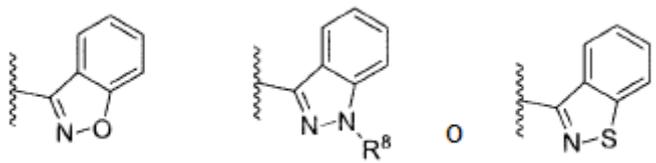
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que X se selecciona de: $-H$, $-C(O)R^5$, o $-C(O)OR^5$.

30 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que A se selecciona de los siguientes grupos:



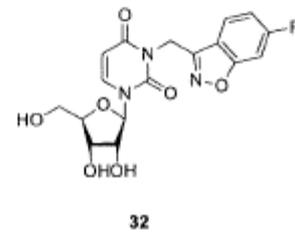
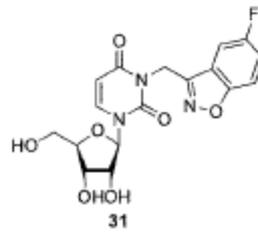
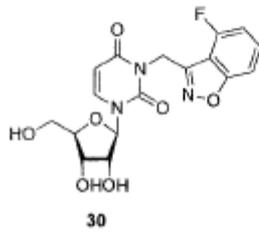
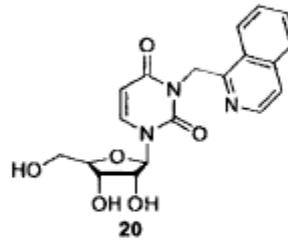
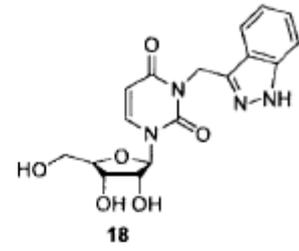
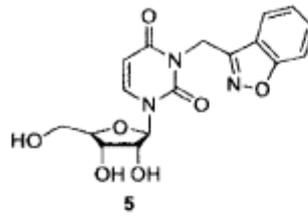
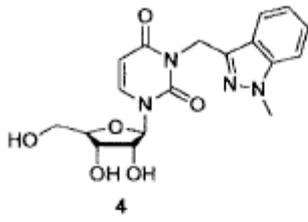
en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

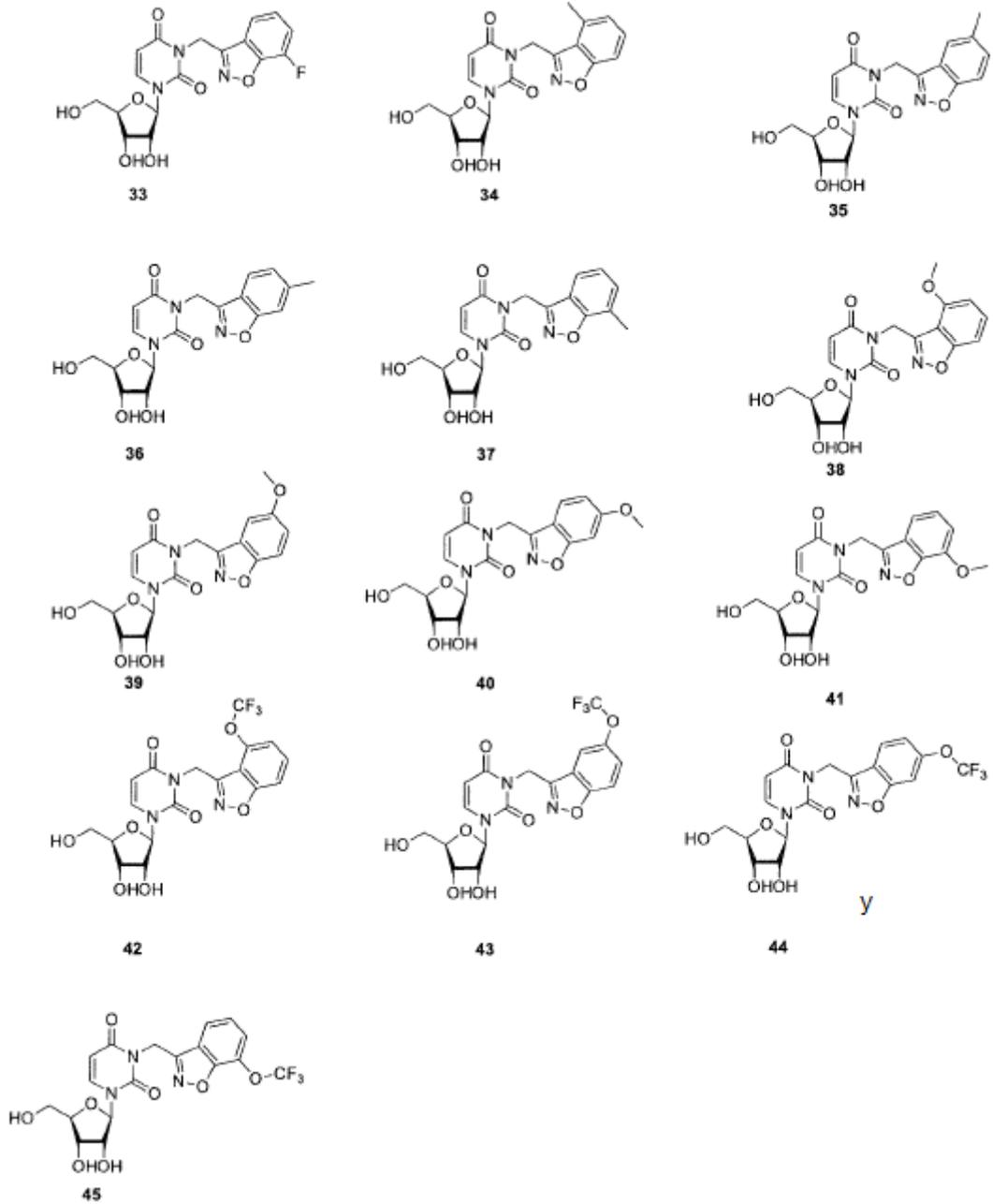
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que A es



en la que A está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R^7 .

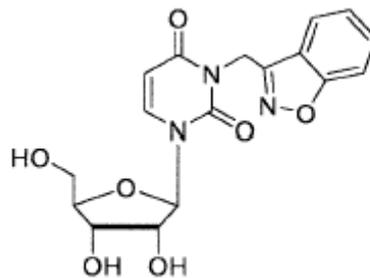
- 5 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que X es -H o $-C(O)R^5$.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que R^1 es -H, bromo, yodo, metilo, etilo o $-CF_3$.
- 10 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que R^1 es -H.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que Z es = O o =S.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que Z es = O.
- 15 10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que W es = O o =S.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que W es = O.
- 20 12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que Y es un grupo C1-alifático opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que Y es $-CH_2-$.
- 25 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que Y es un grupo C2 alifático opcionalmente sustituido con uno o más R^4 .
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que Y es $-CH_2-C(R^4)_2-$.
- 30 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que Y es $-CH_2-CH_2-$.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que cada aparición de R^4 se selecciona independientemente de halógeno.
- 35 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que Y es $-CH_2-C(R^4)_2-$, y ambas apariciones de R^4 son -F.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que Y es $-CH_2-C(R^4)_2-$, y ambas apariciones de R^4 son $-CH_3$.
- 40 20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que R^2 es $-OR^5$.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que R^2 es -OH.
- 45 22. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en la que R^3 es $-OR^5$.
23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en la que R^3 es -OH.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto se selecciona de:





o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en la que el compuesto es:



26. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, una lesión cerebral traumática, dolor o síndrome de Down (DS) en un sujeto que lo necesite.
- 5 27. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 26, en el que la composición es para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo seleccionado entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y accidentes vasculares cerebrales.
- 10 28. La composición farmacéutica para usar de la reivindicación 26 o 27, en la que dicha composición farmacéutica proporciona un efecto beneficioso seleccionado de uno o más de: mejora de la función cognitiva, prevención o retraso del deterioro cognitivo, mejora de la memoria y/o aprendizaje, disminución de la carga de placa amiloide aumento de la plasticidad sináptica, mejora de la potenciación del hipocampo a largo plazo o mejora del aclaramiento de beta amiloide.
- 15 29. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en la disminución de la presión intraocular en un sujeto que lo necesite, en la que el sujeto que lo necesite tiene glaucoma o hipertensión ocular.
- 20 30. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto que lo necesite.
- 25 31. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en potenciar el aclaramiento o disminuir la acumulación de alfa sinucleína en un sujeto que lo necesite, en la que el sujeto que lo necesite tiene enfermedad de Parkinson o enfermedad de cuerpos de Lewy.
- 30 32. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en agonizar los receptores P₂Y₆ en una célula para tratar un trastorno neurodegenerativo, lesión traumática del CNS, dolor, síndrome de Down, glaucoma o una afección inflamatoria en un sujeto que lo necesite.
33. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que lo necesite.

Figura 1

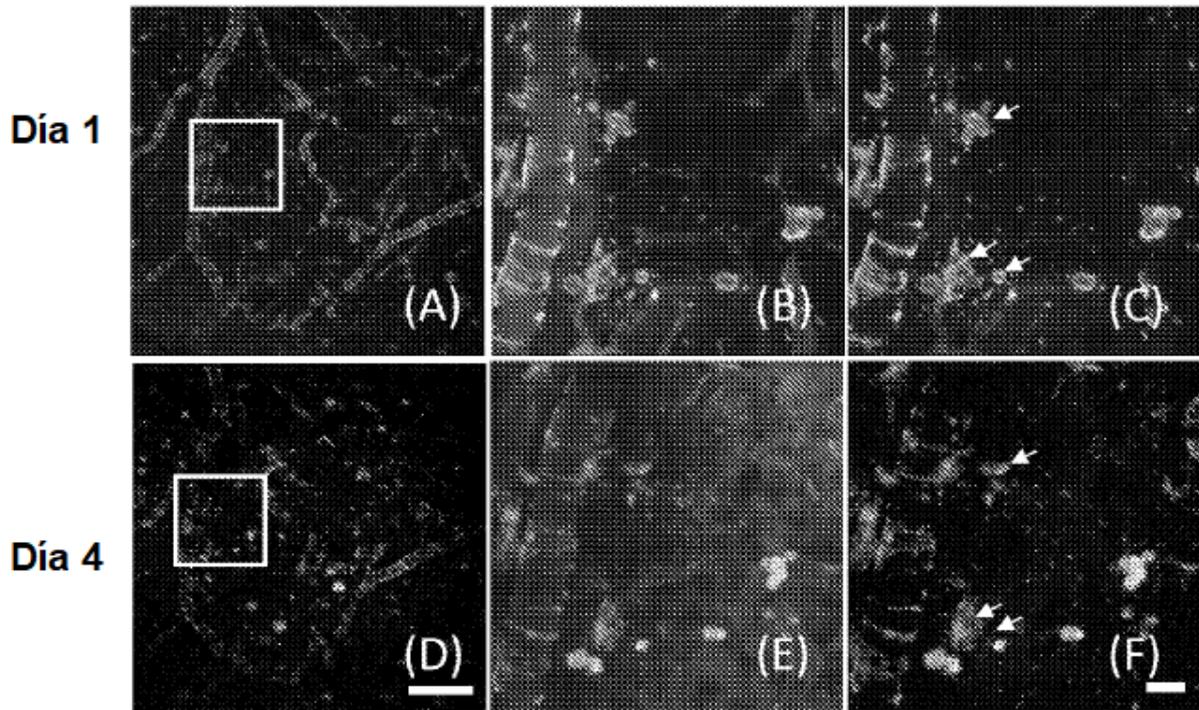


Figura 2

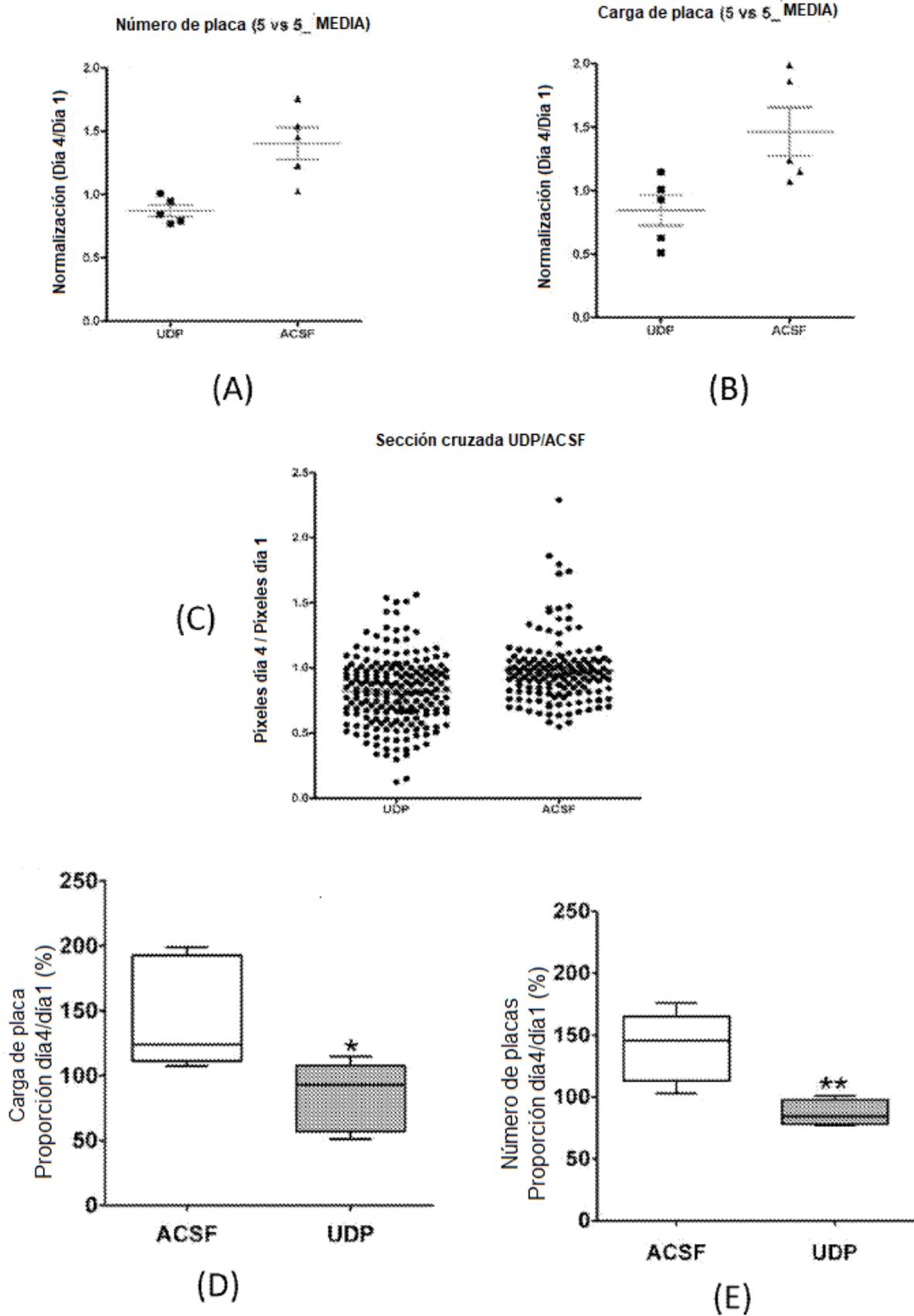


Figura 3

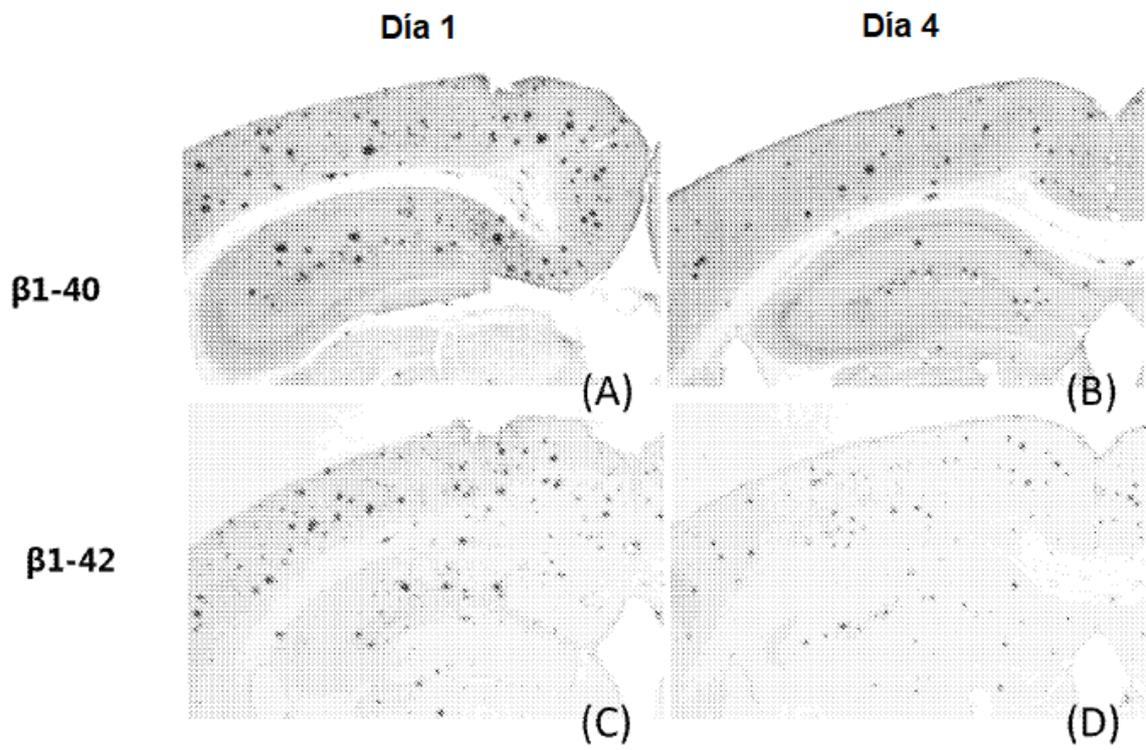


Figura 4

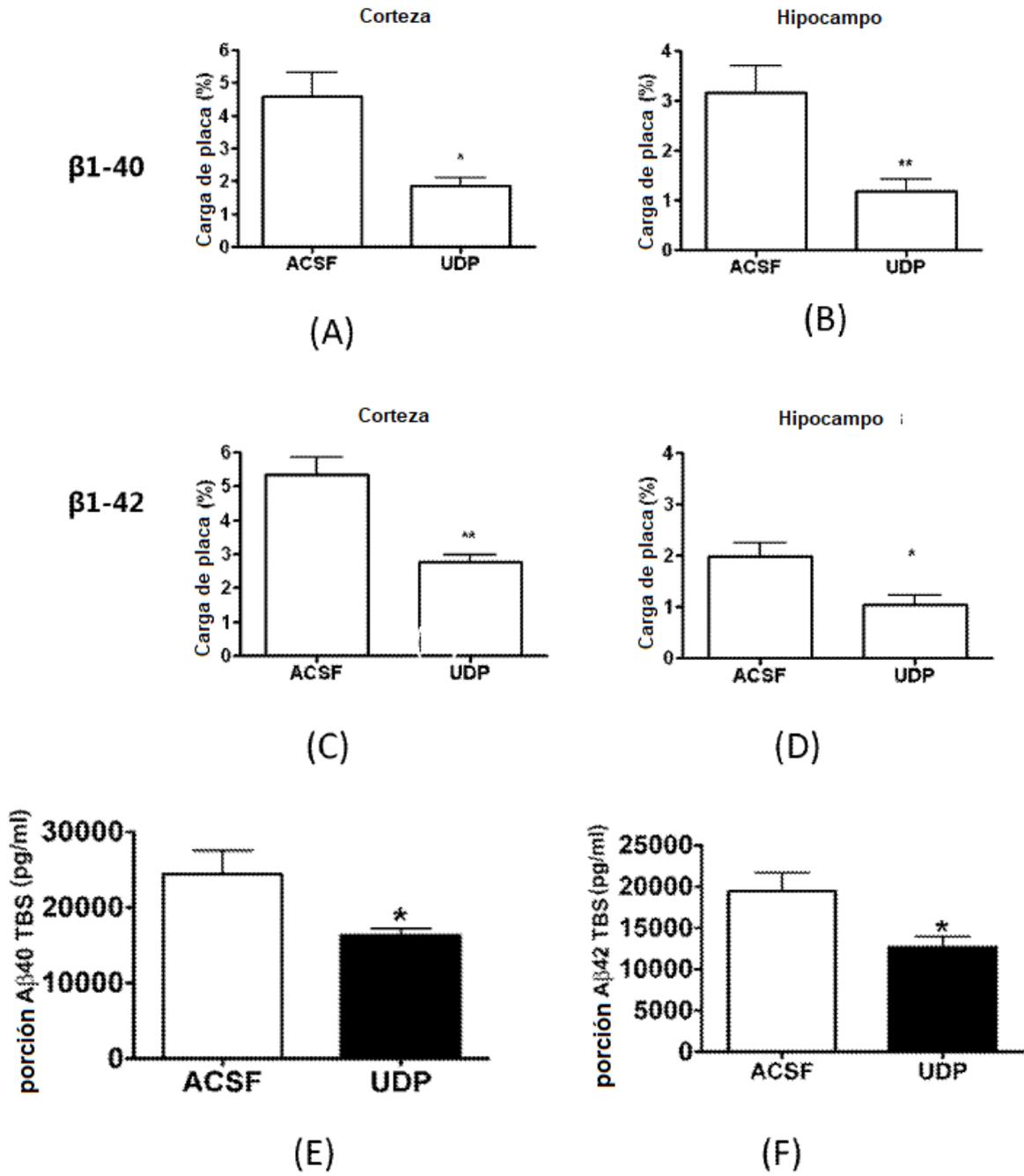


Figura 5

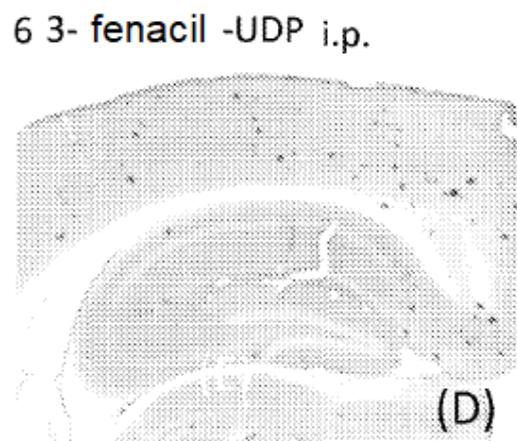
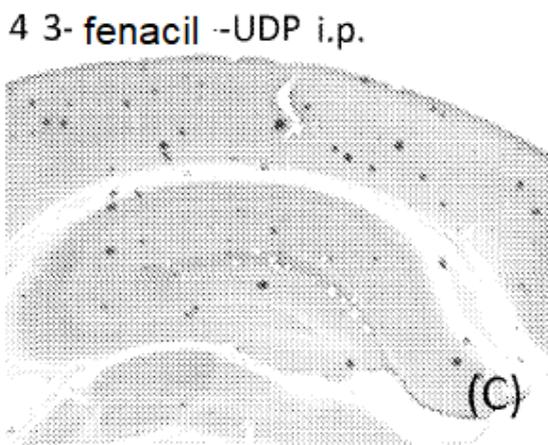
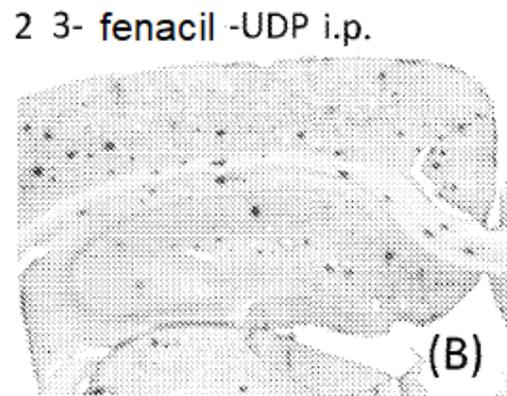
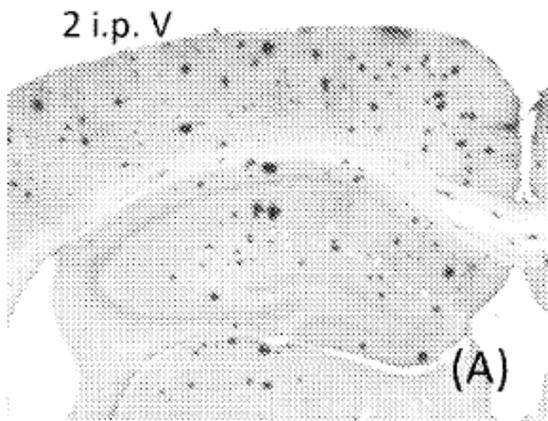
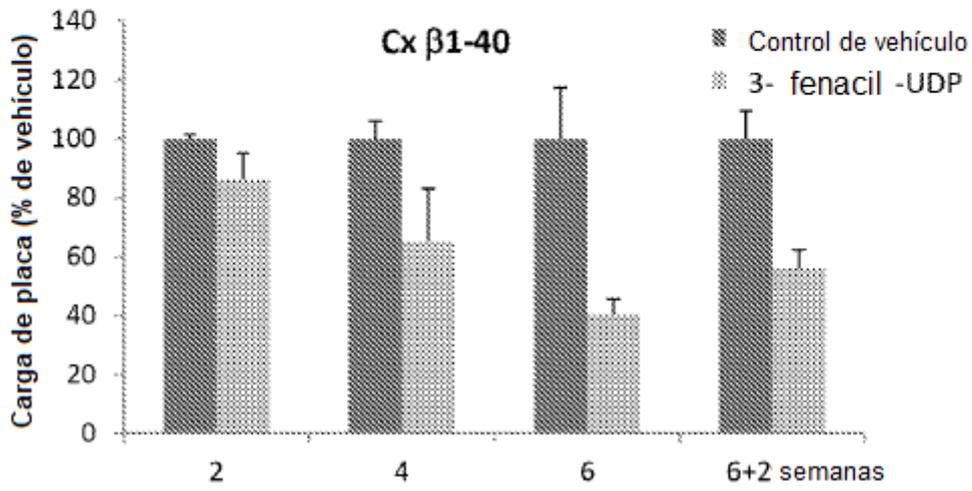
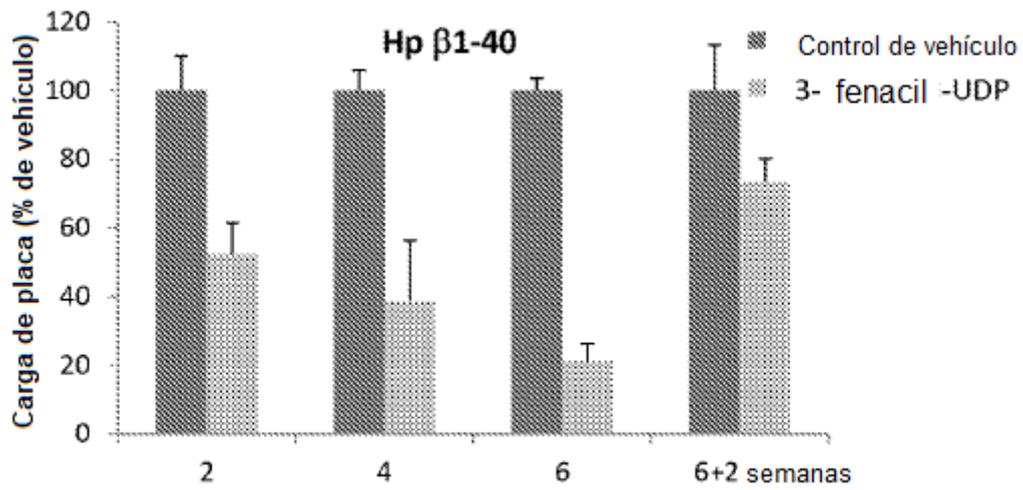


Figura 6



(A)



(B)

Figura 6 (continuación)

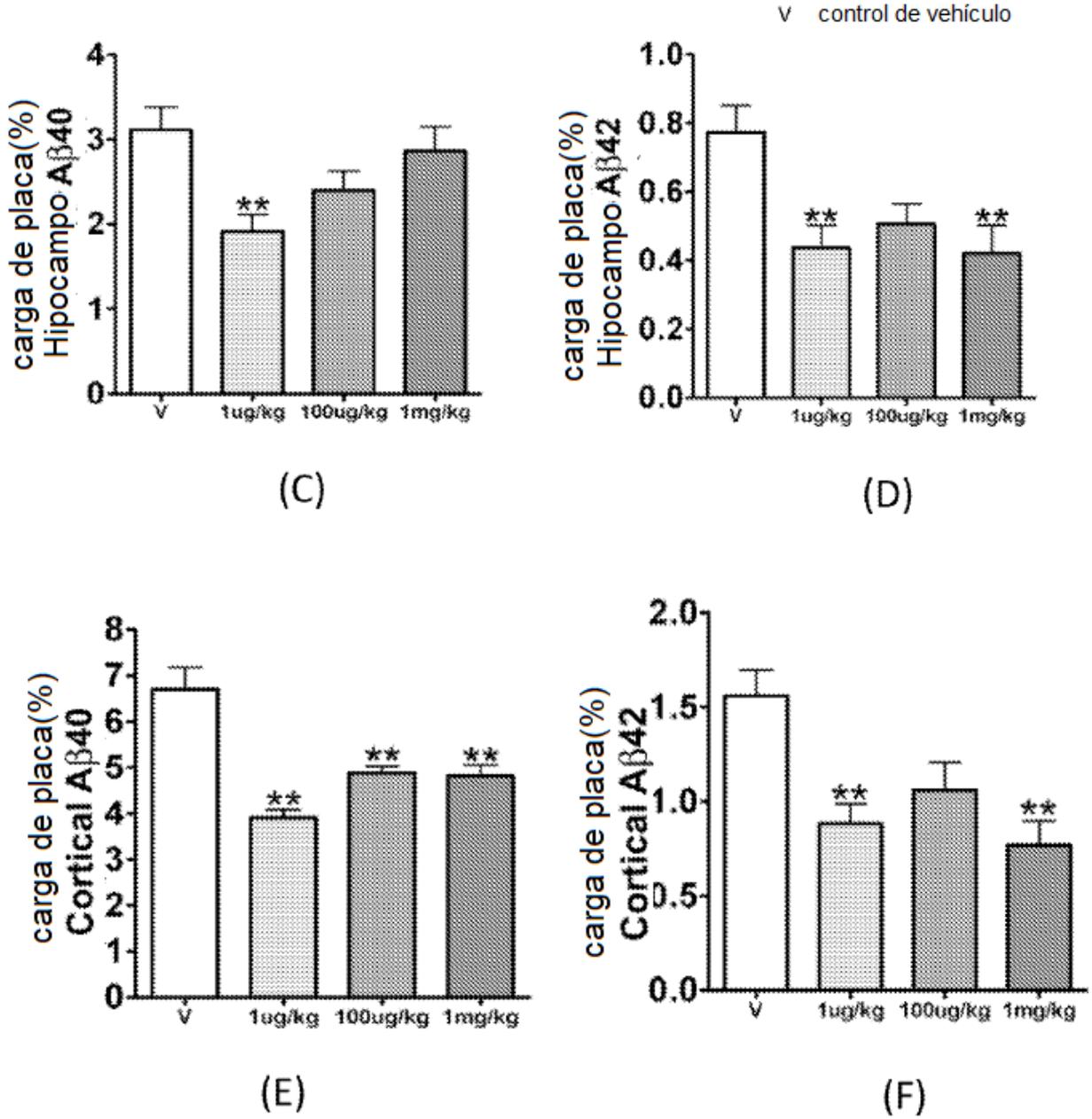
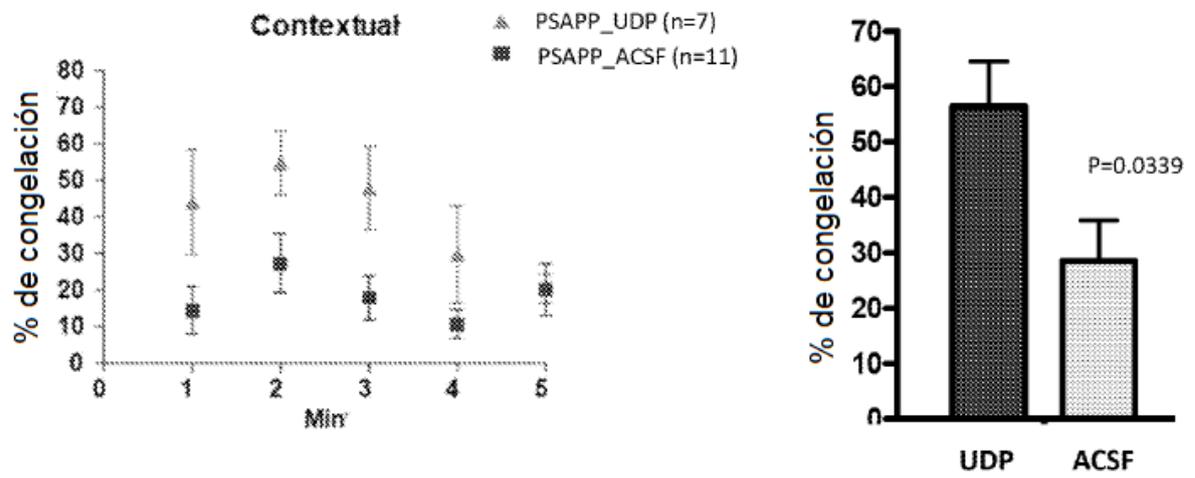
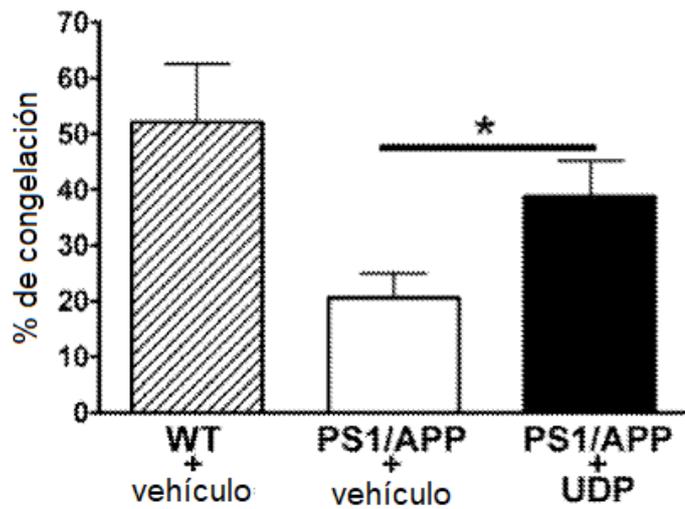


Figura 7



(A)

(B)



(C)

Figura 8

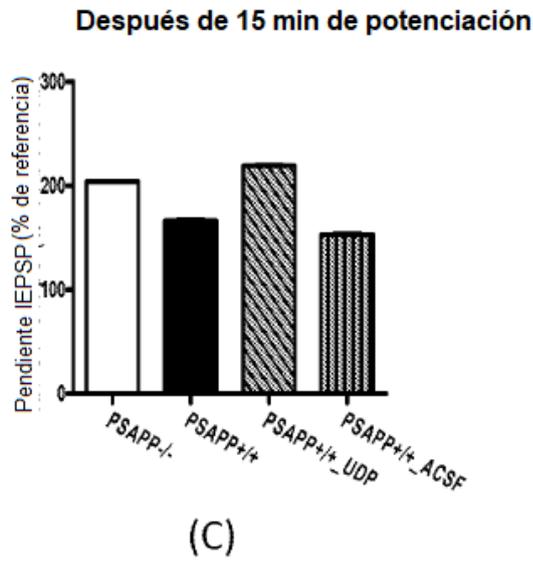
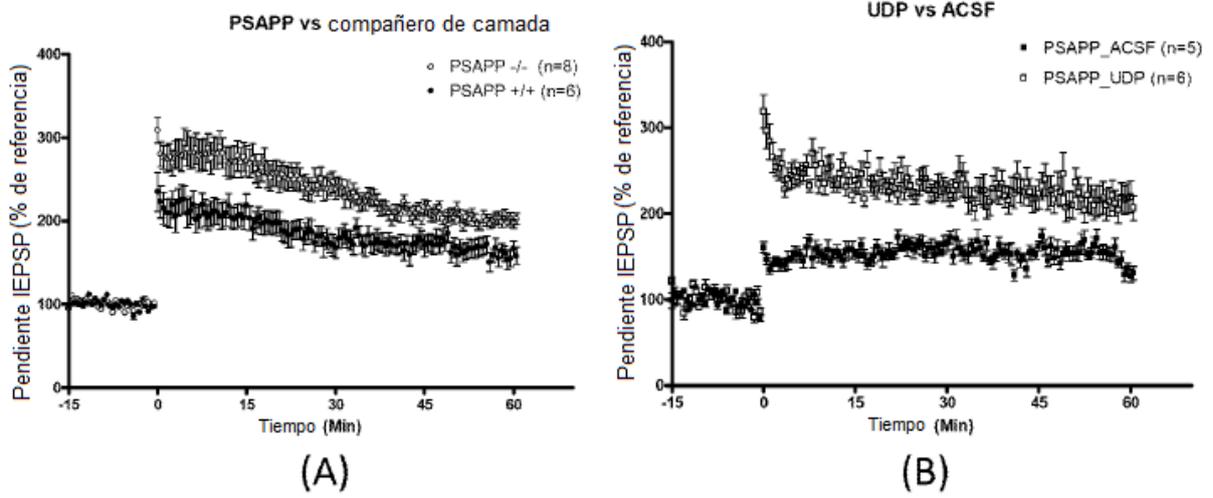


Figura 9

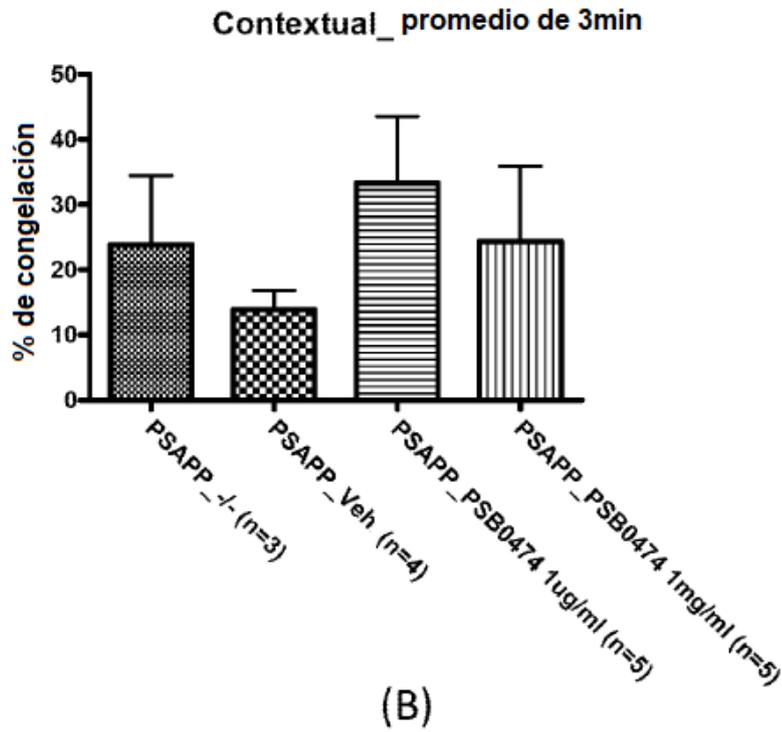
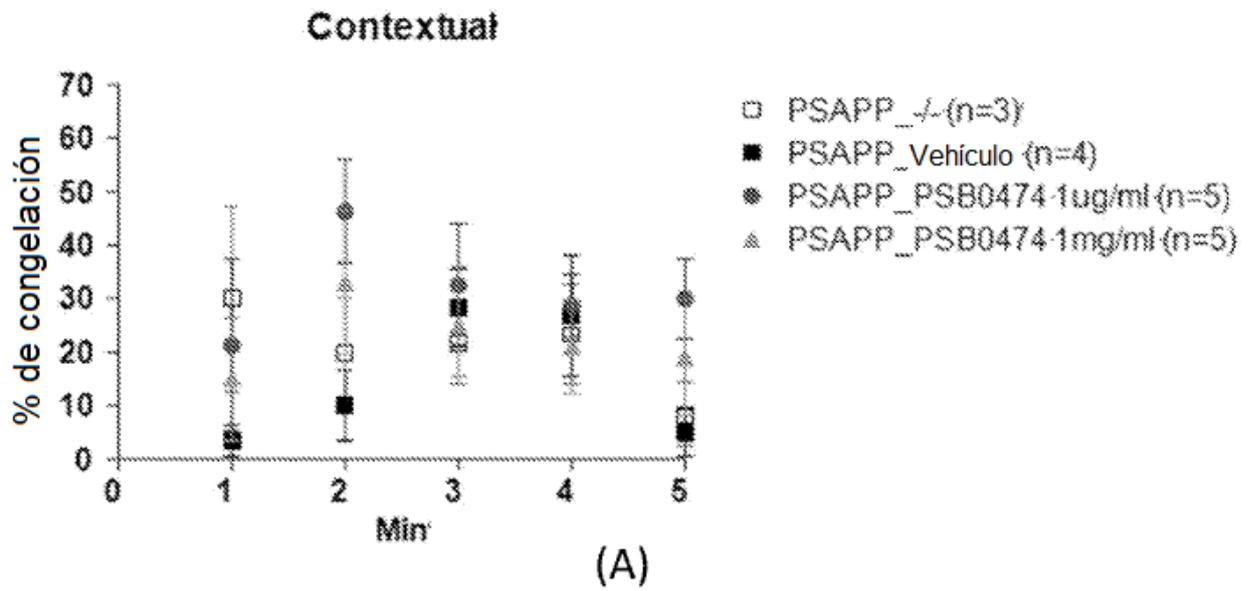
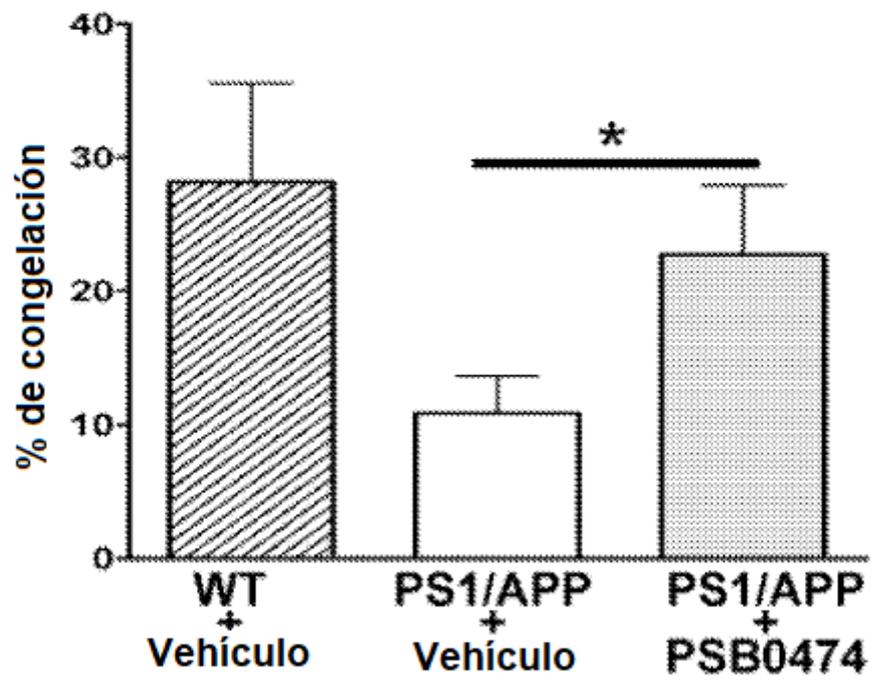


Figura 9 (continuación)



(C)

Figura 10

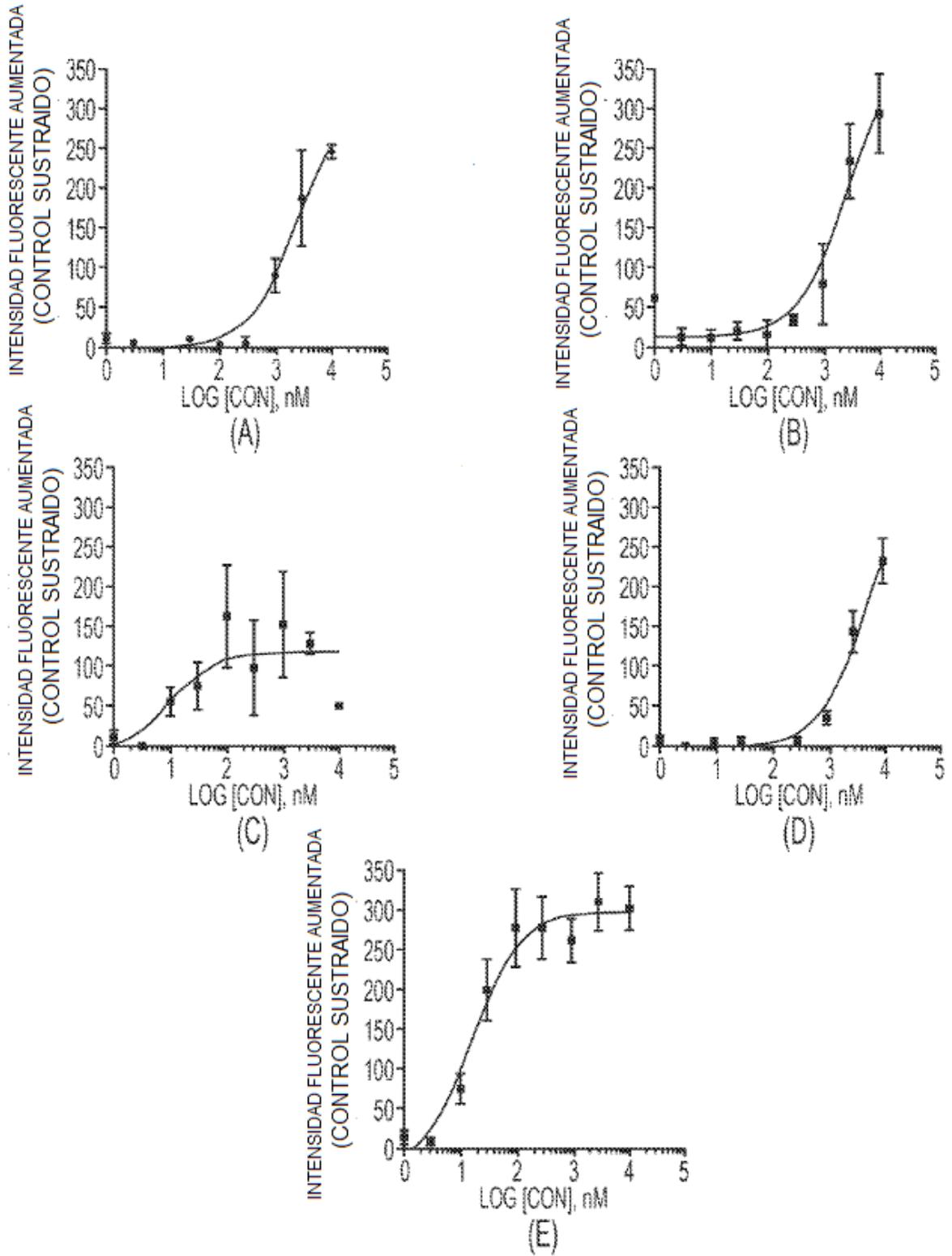


Figura 10 (continuación)

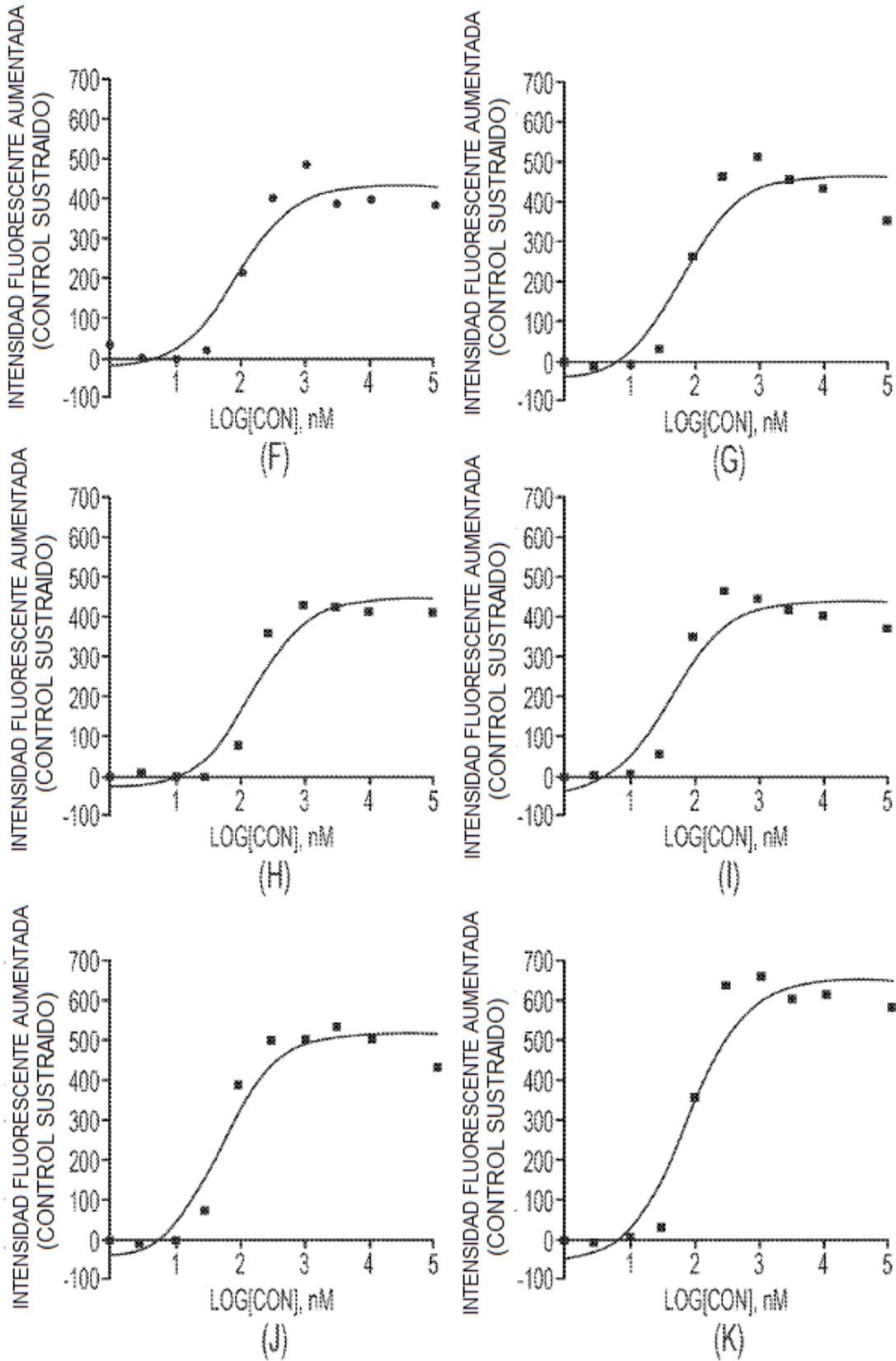


Figura 11

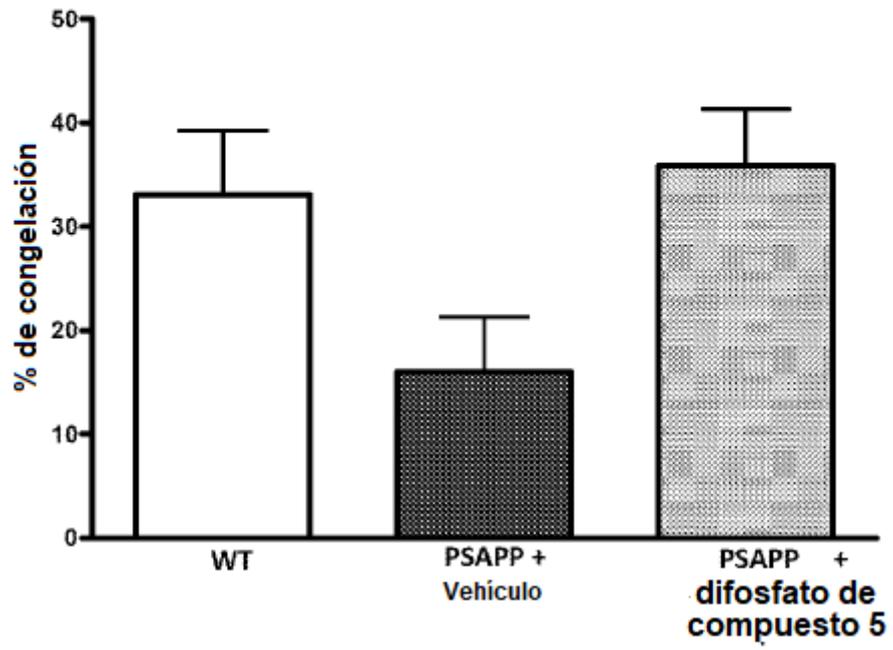
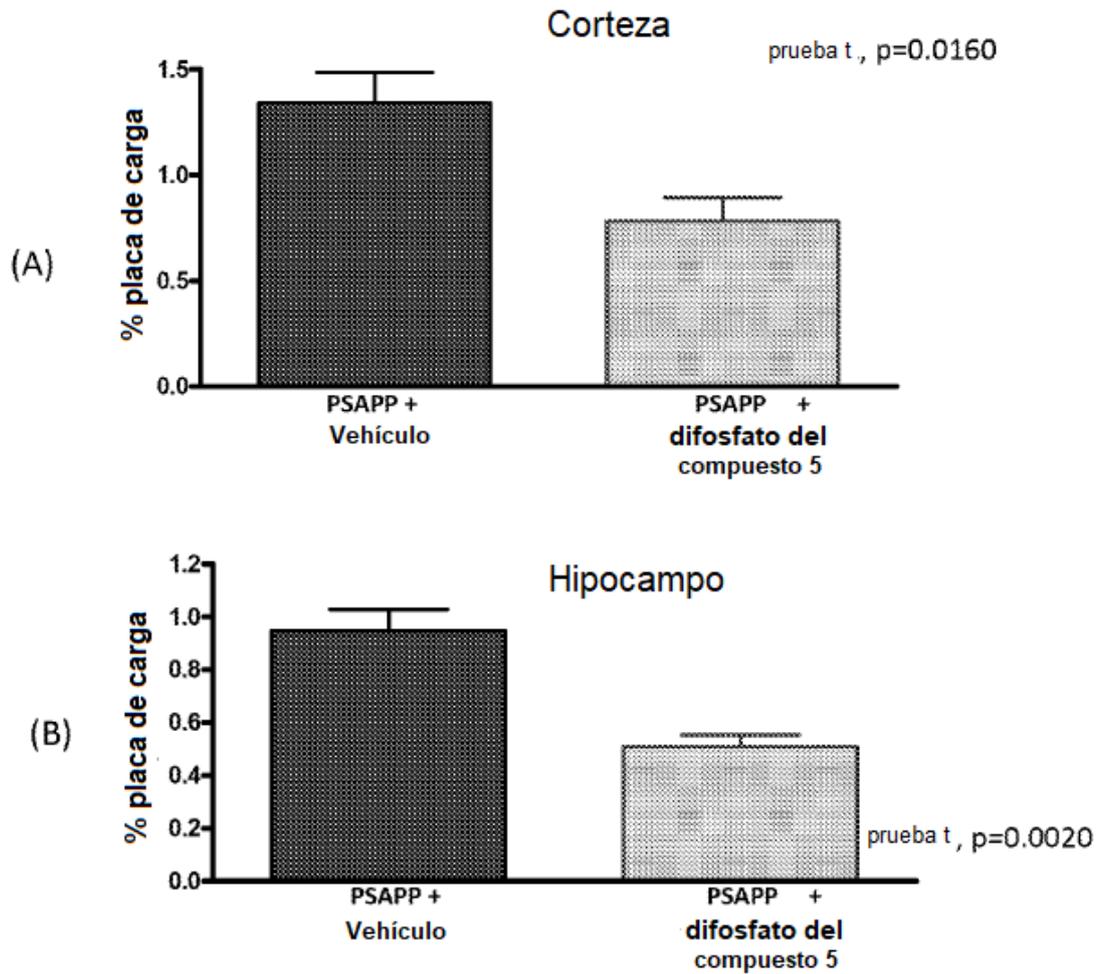


Figura 12



$A\beta$ 1-42



Figura 13

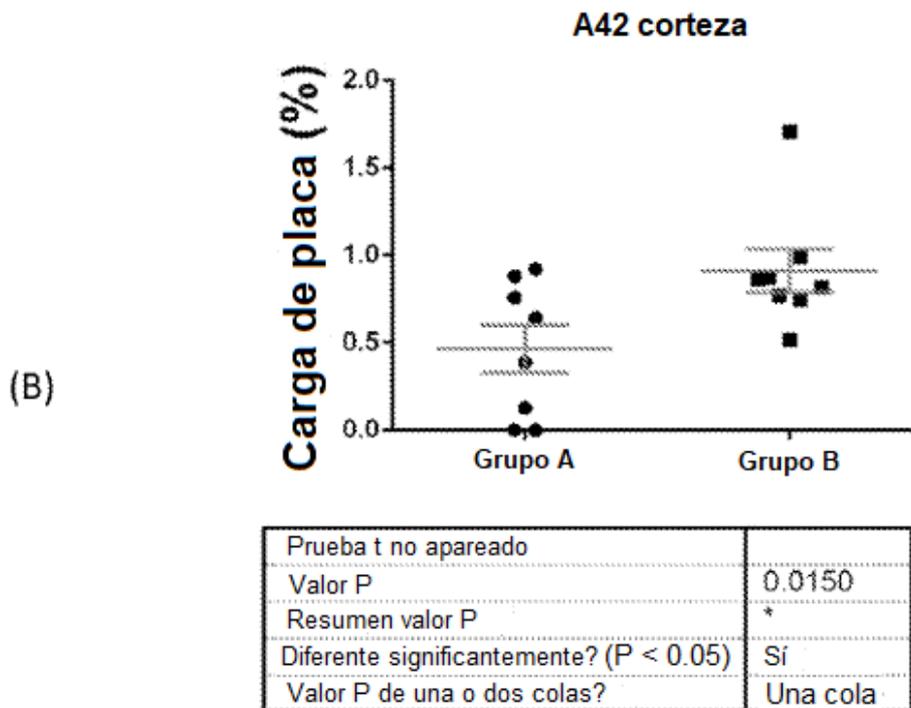
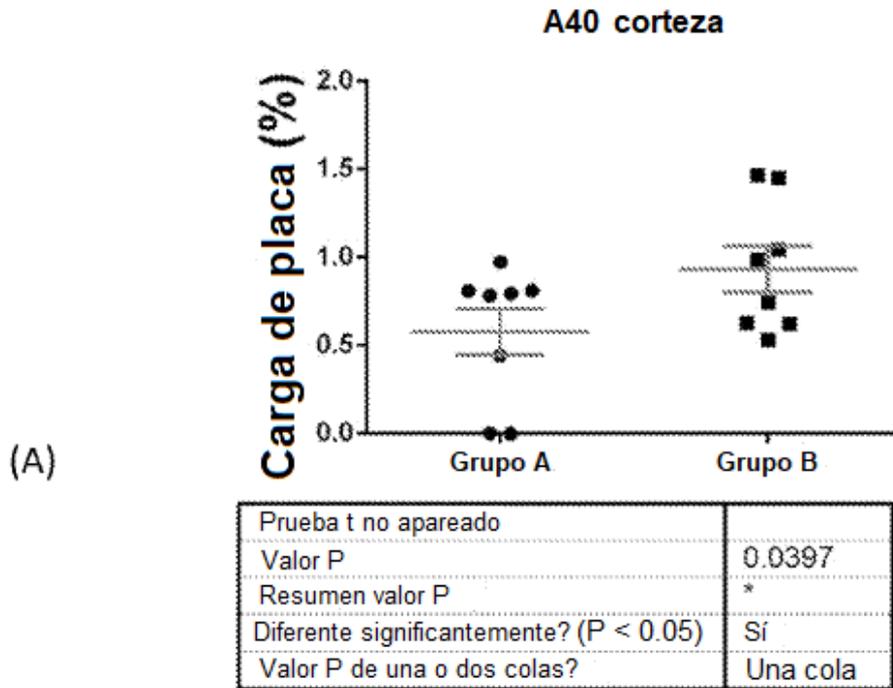


Figura 14

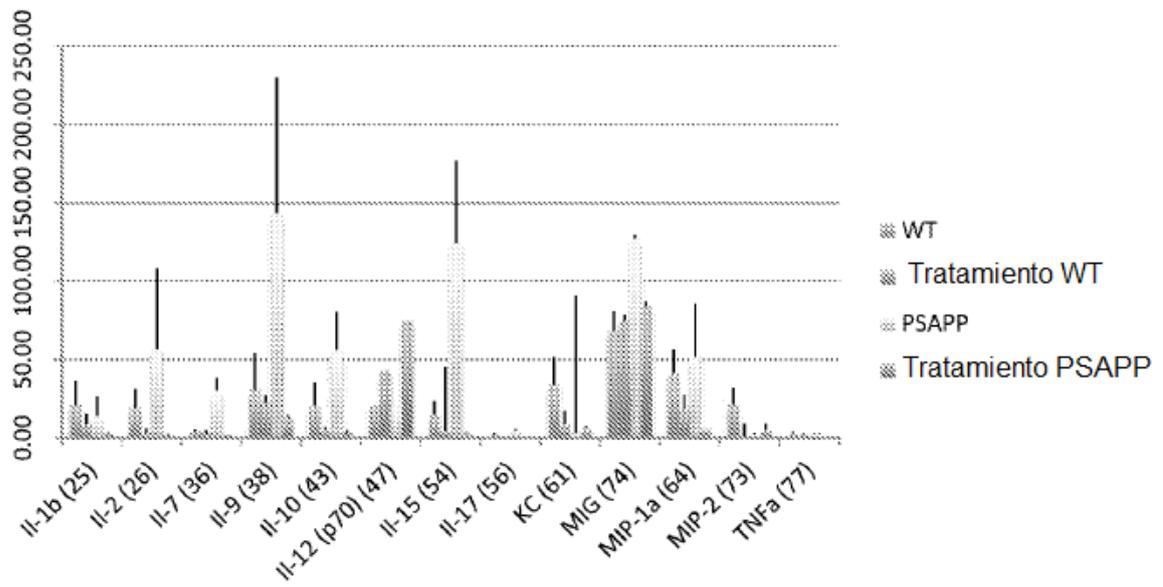


Figura 15

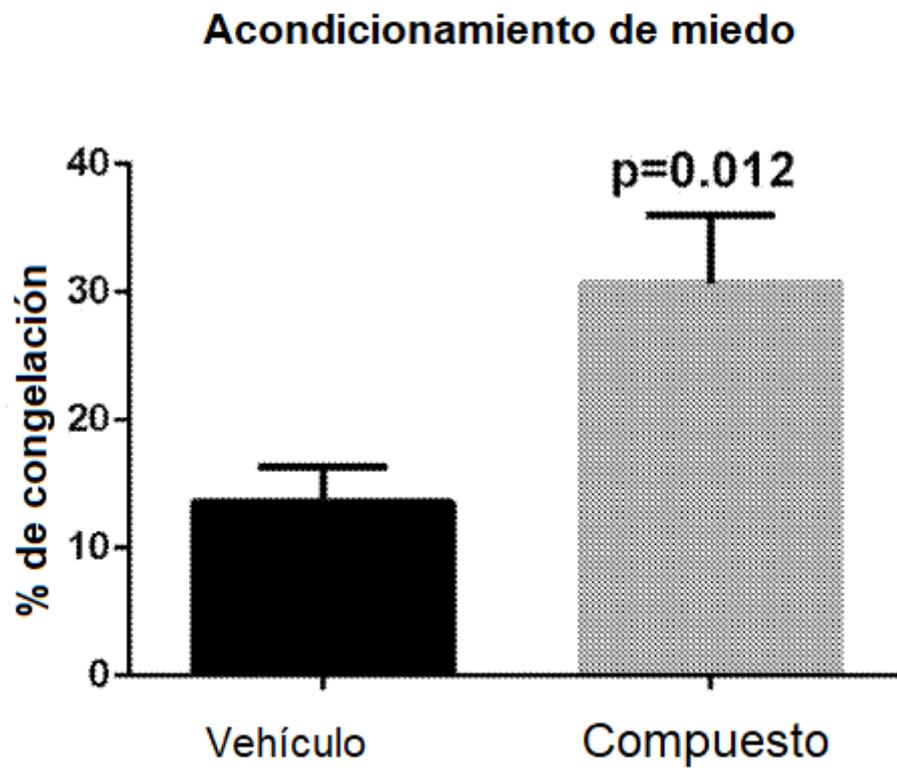


Figura 16

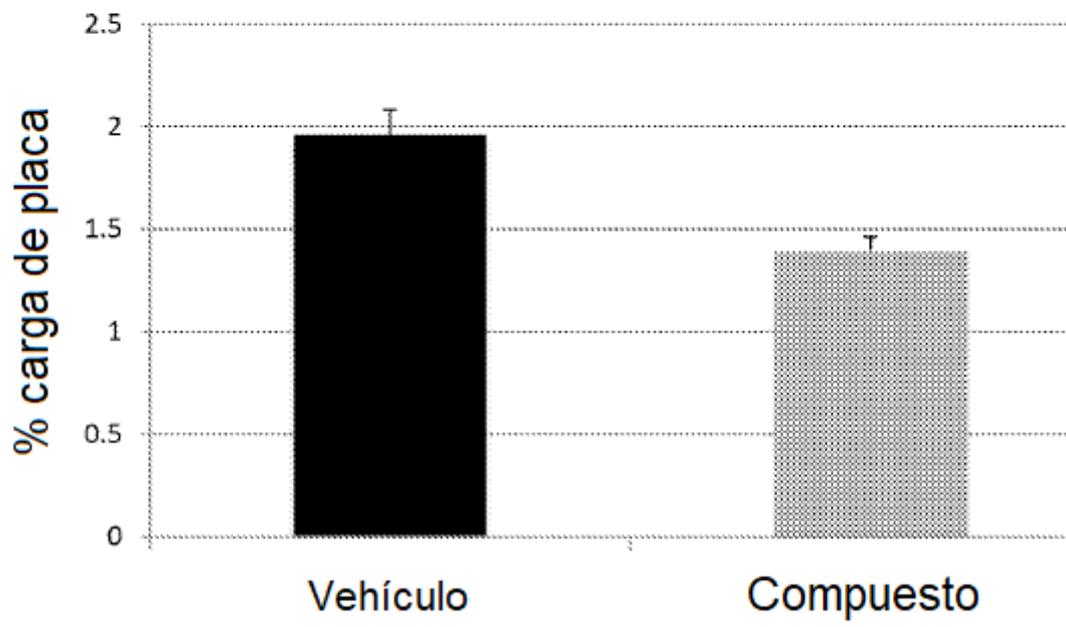


Figura 17

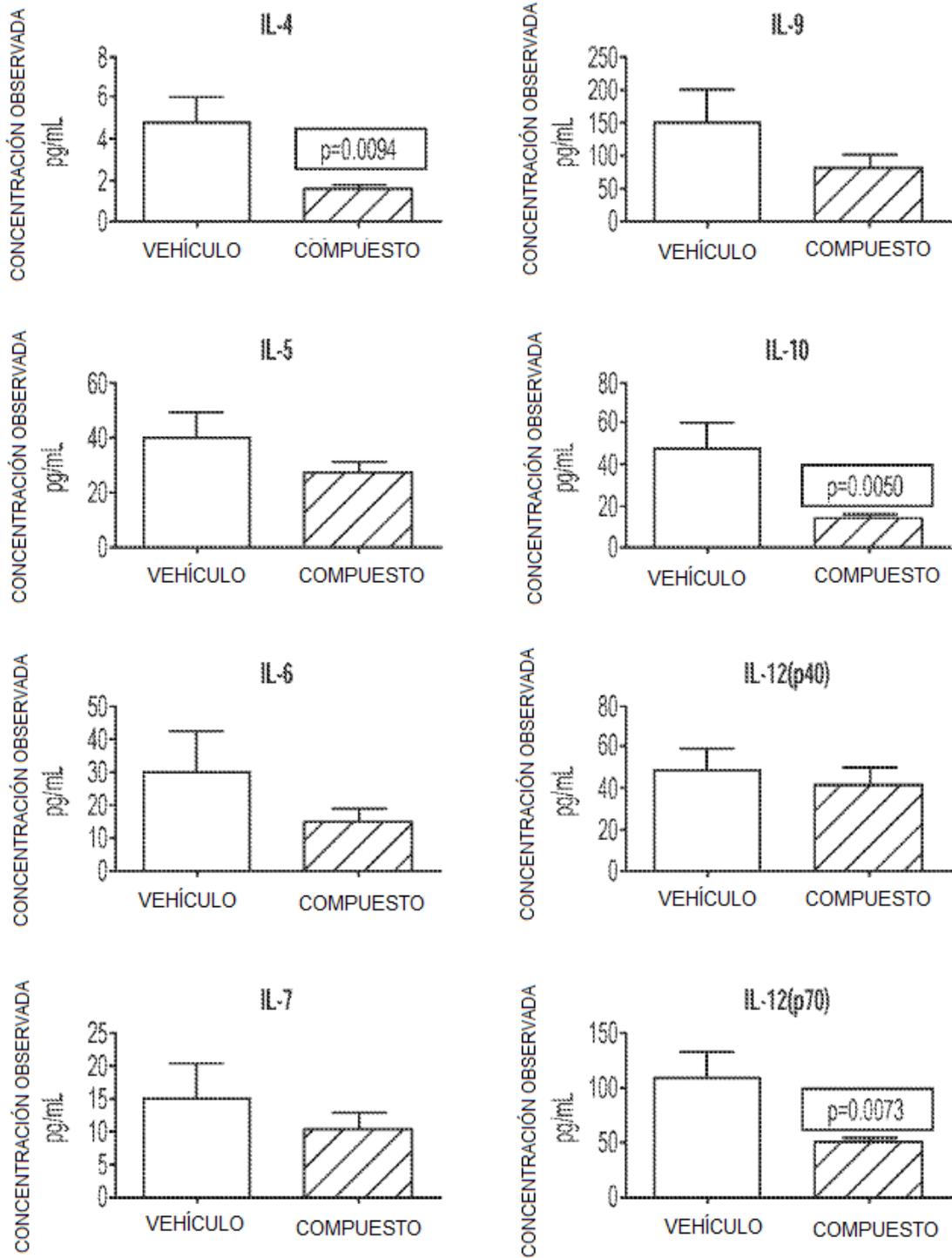


Figura 18

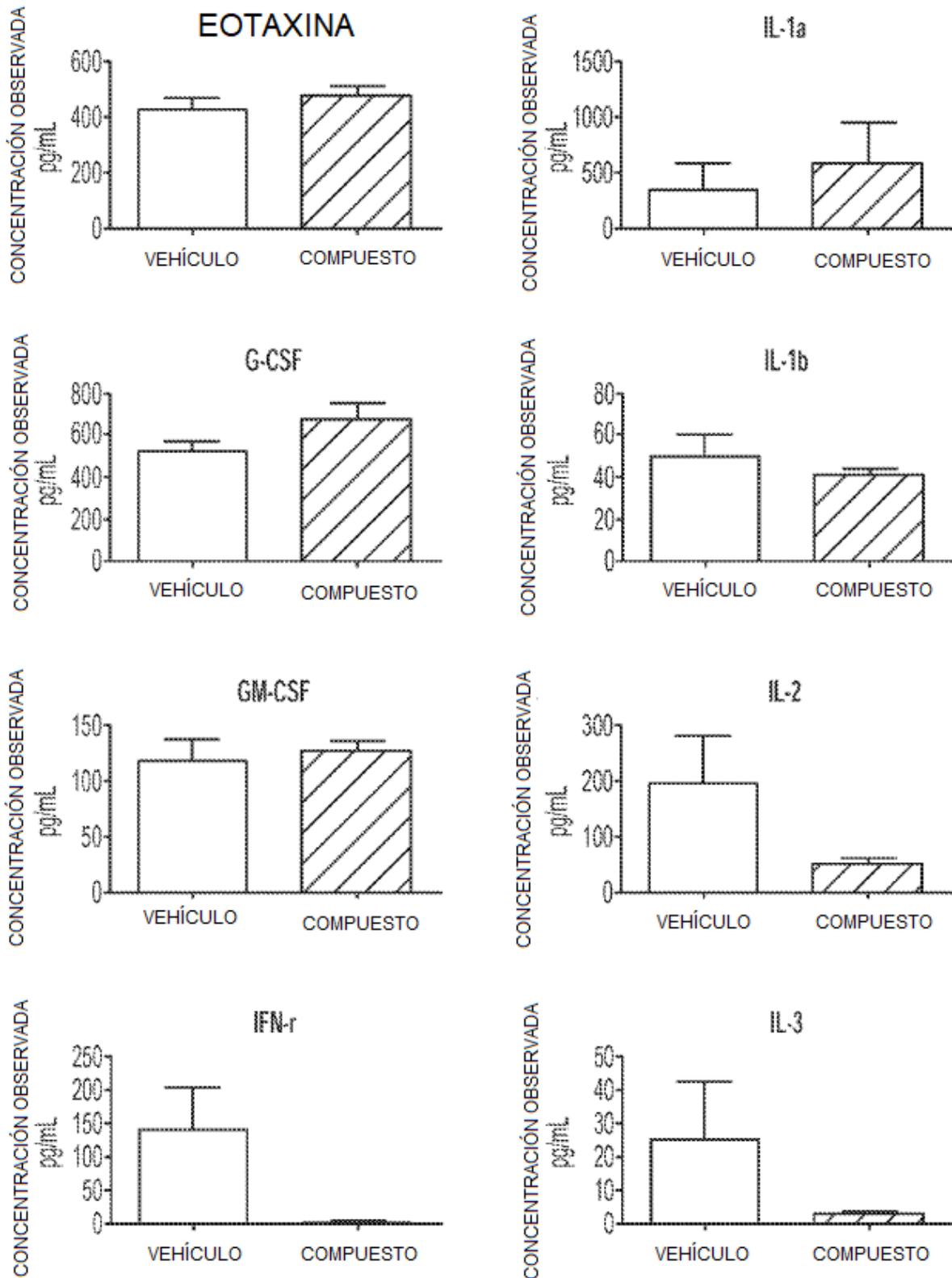


Figura 19

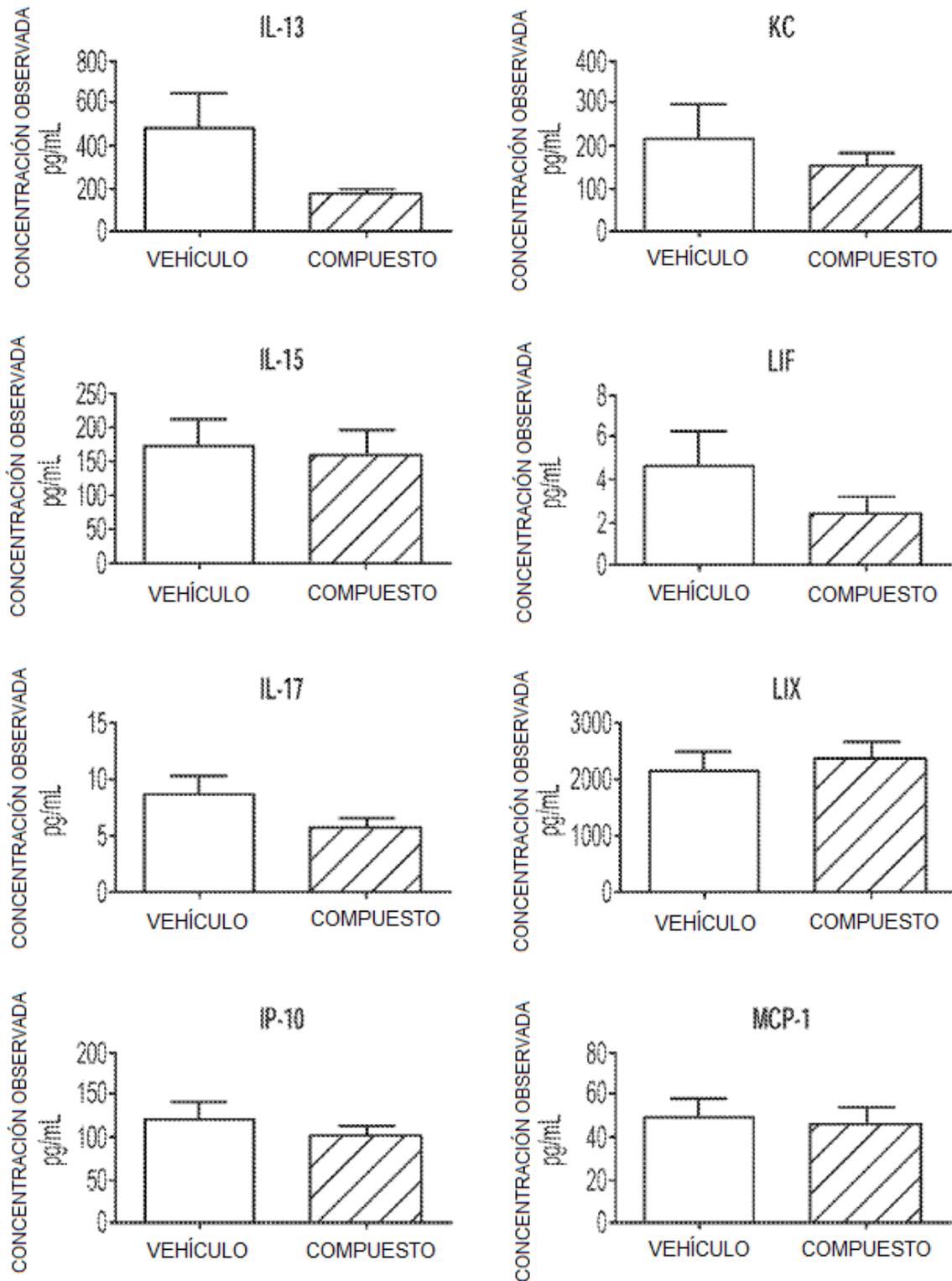


Figura 20

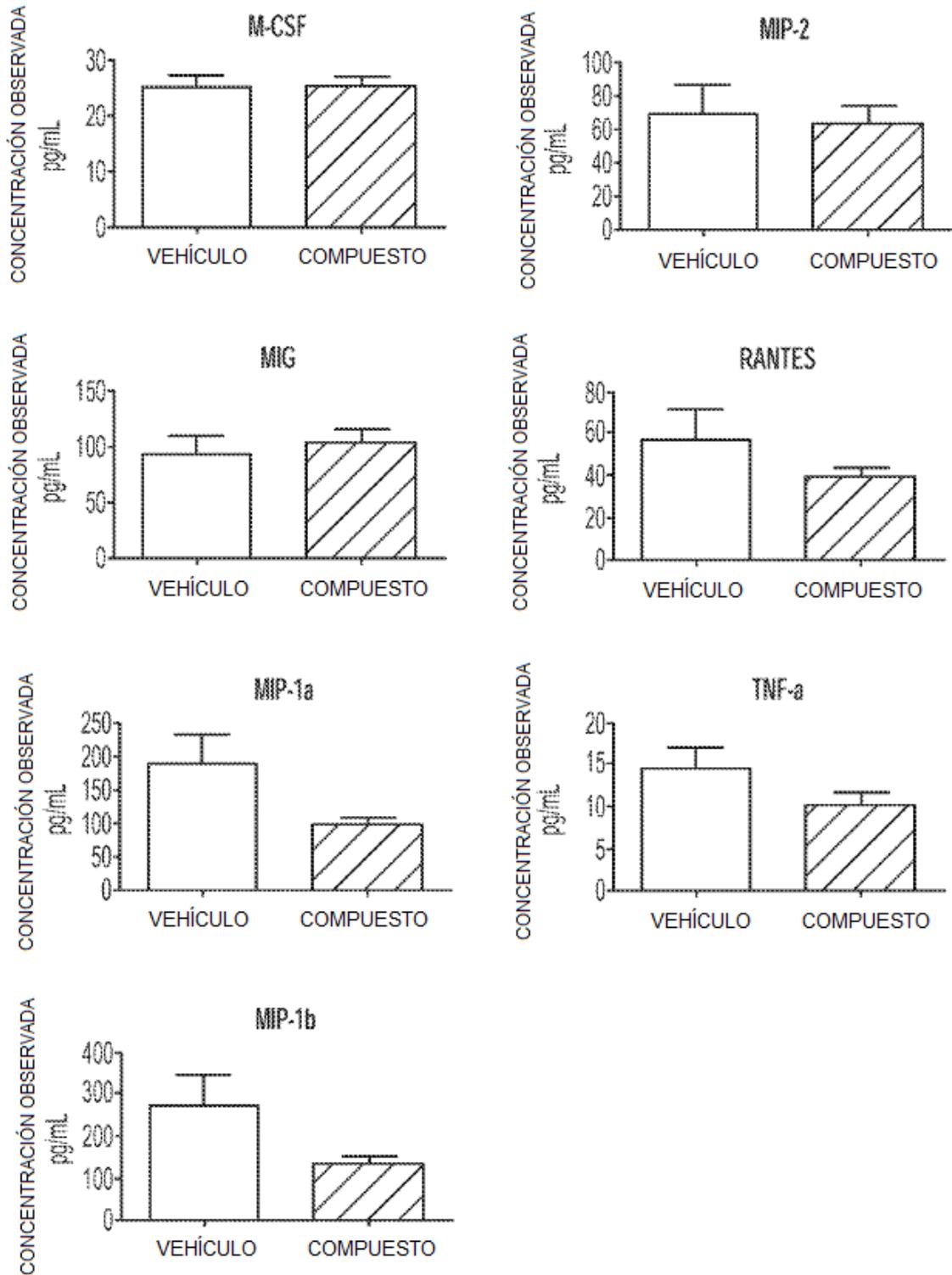


Figura 21

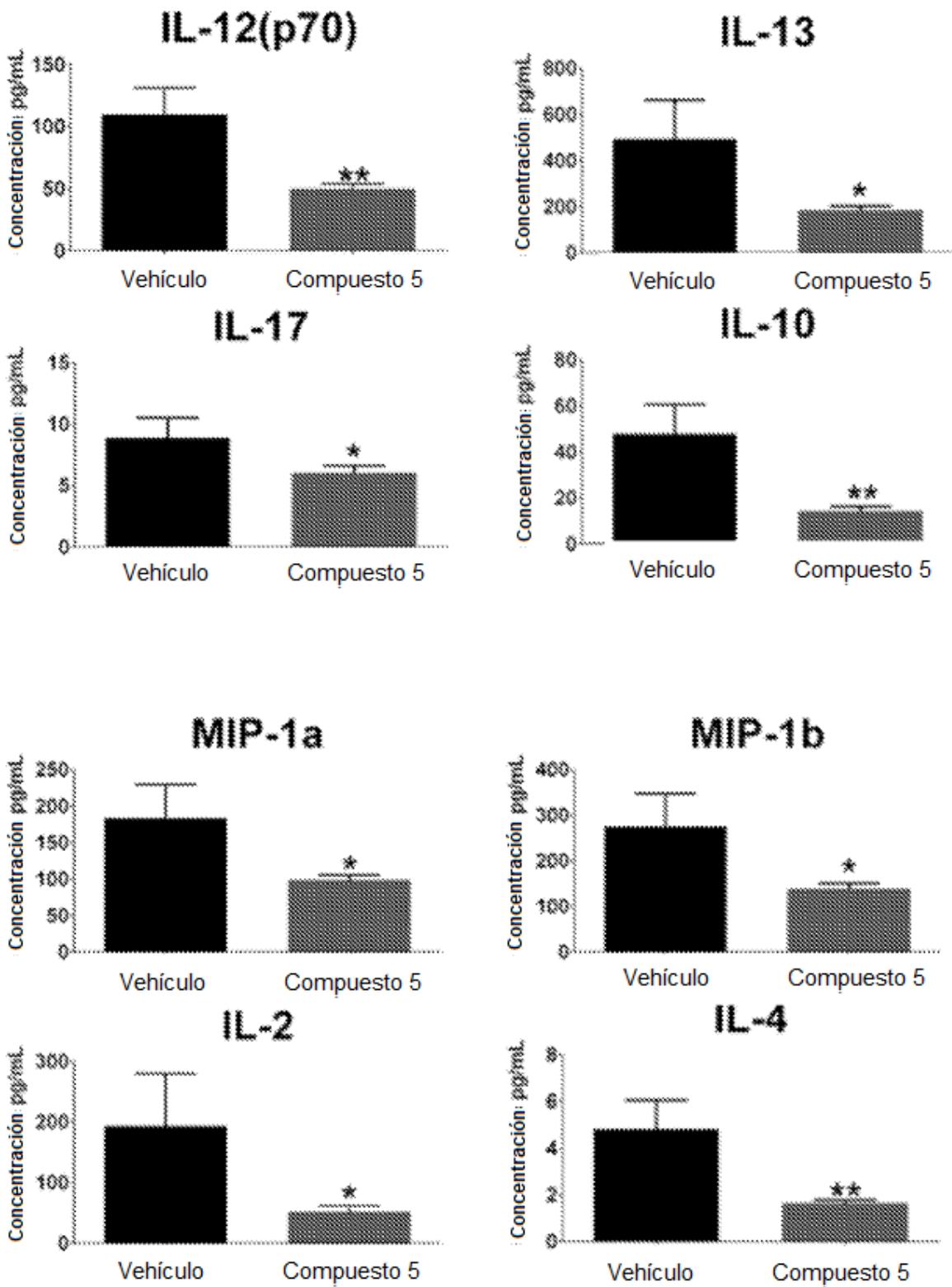
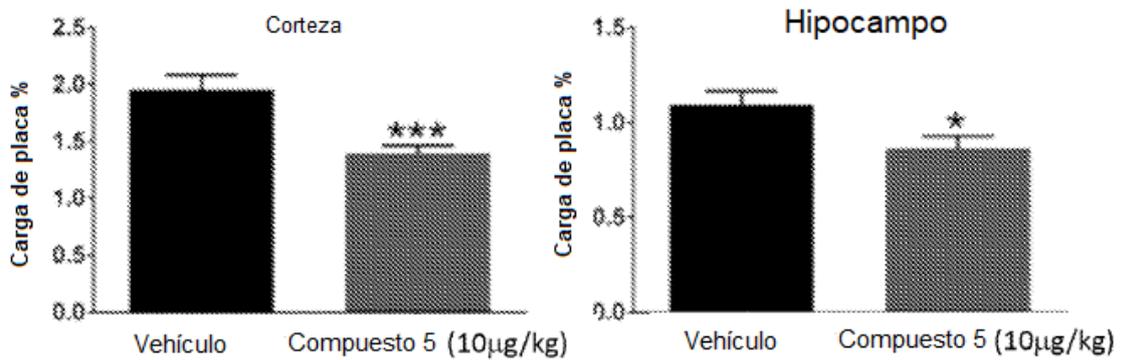
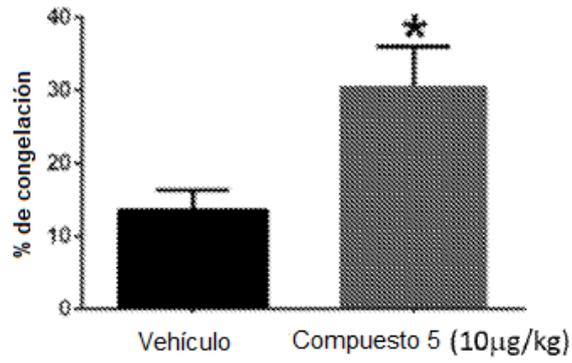


Figura 22



(A)

(B)



(C)

Figura 23

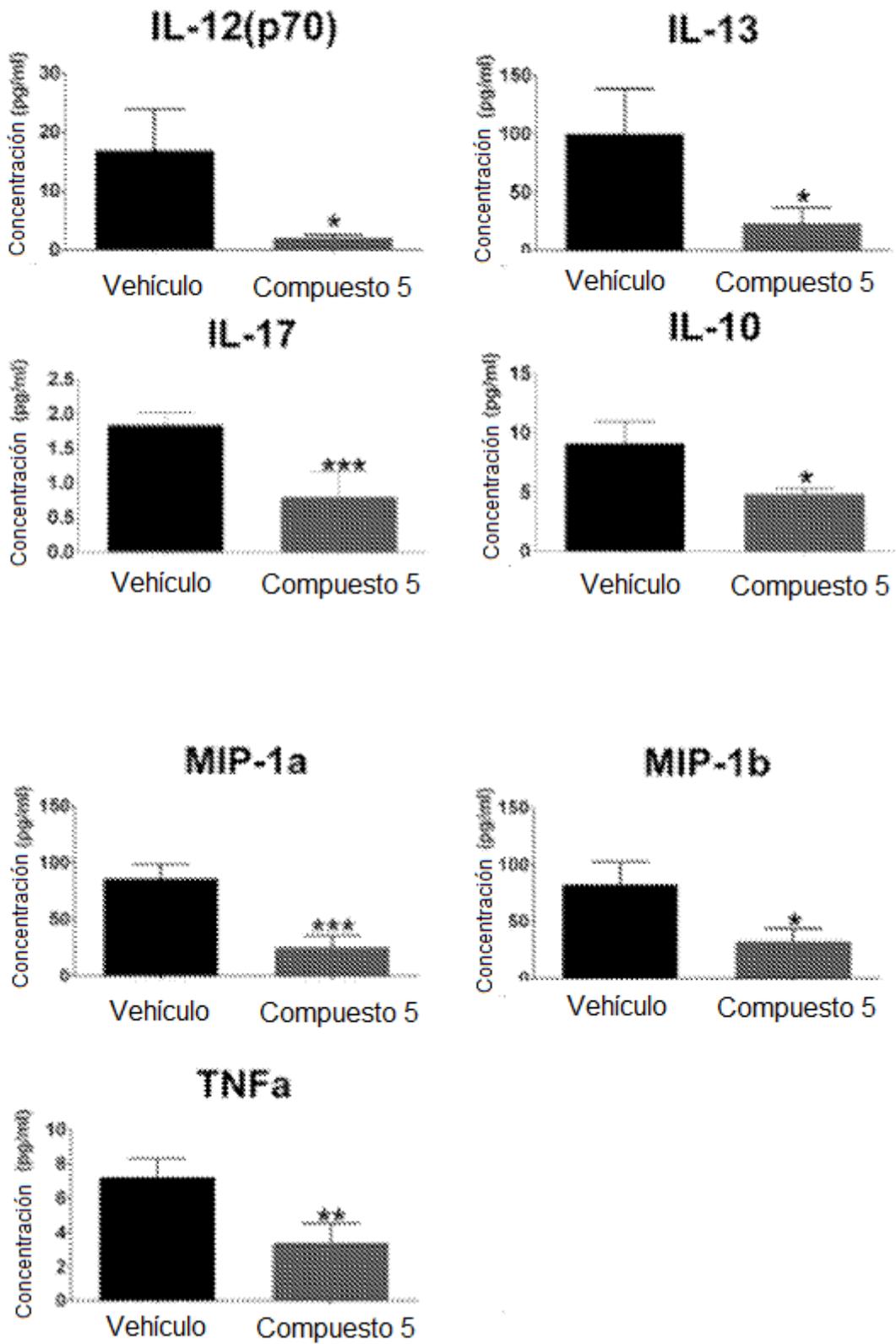


Figura 24

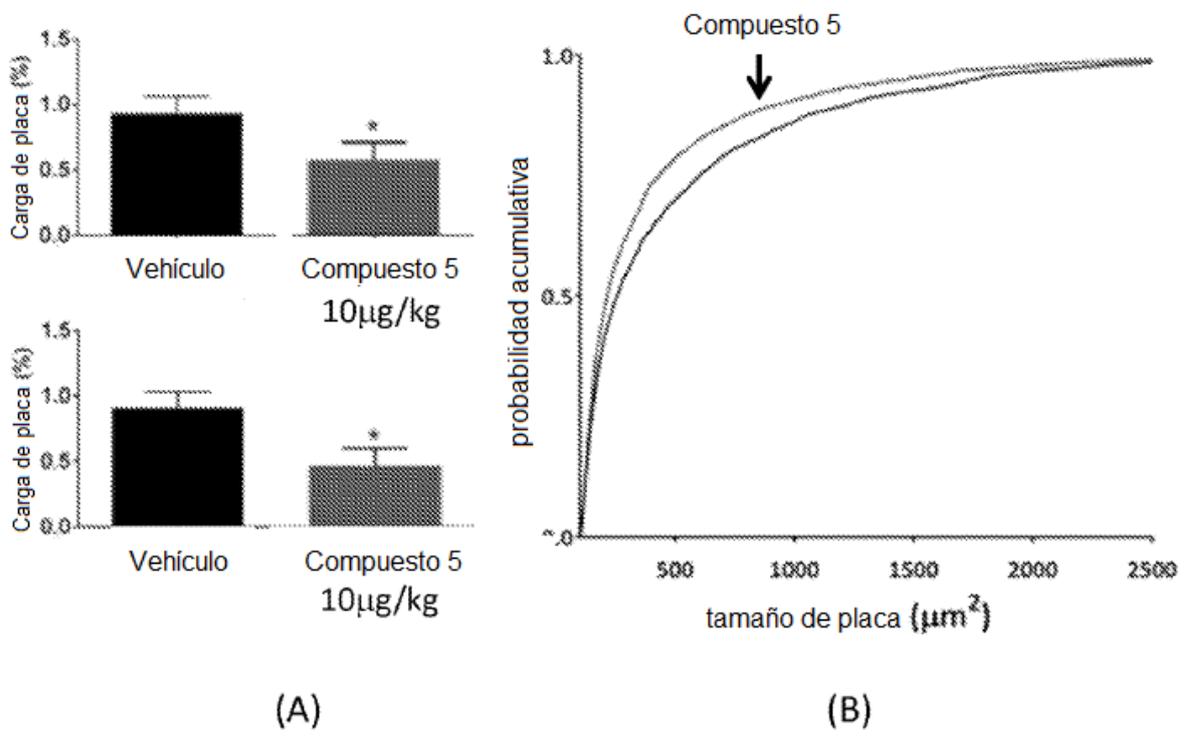
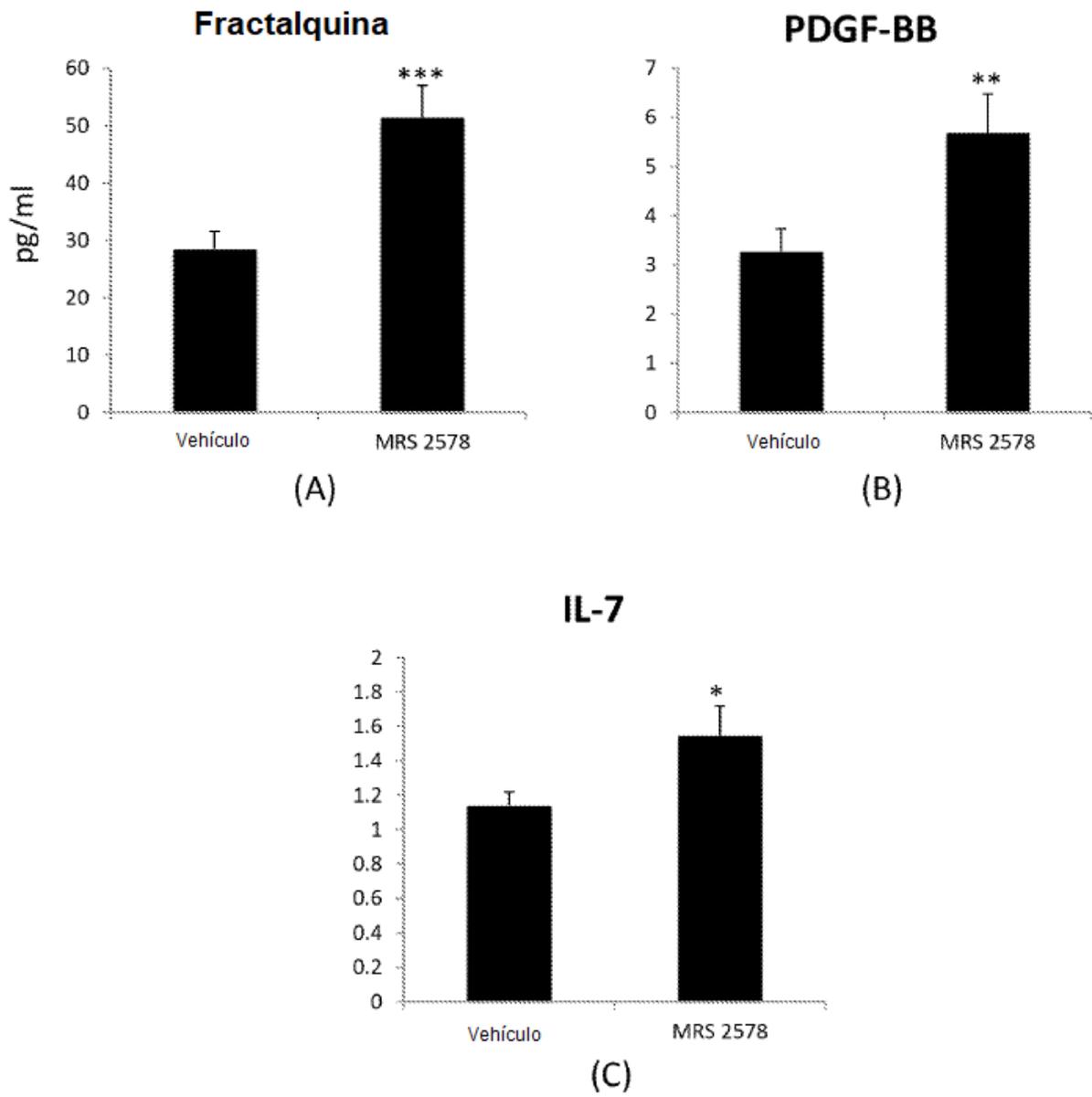


Figura 25



* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.002$

Figura 26

