



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 312 012**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

C07C 395/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05779419 .0**

(96) Fecha de presentación : **15.09.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1791535**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2007**

(54) Título: **Nuevos compuestos de telurio y su uso como inmunomodulares.**

(30) Prioridad: **17.09.2004 US 610660 P**

(73) Titular/es: **BioMAS Ltd.
Or Towers, 11th Floor
27 Habarzel Street Ramat Hahayal
Tel Aviv 69710, IL**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

(72) Inventor/es: **Albeck, Michael y
Sredni, Benjamin**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 312 012 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

Nuevos compuestos de telurio y su uso como inmunomoduladores.

5 Ámbito y antecedentes de la presente invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de telurio, a composiciones que contienen estos compuestos y a su uso como inmunomoduladores.

10 Las citocinas juegan un papel importante en la regulación del sistema inmune. Hay varios estudios que indican una relación entre las variaciones en la expresión de citocinas y la actividad patológica en trastornos mediados por mecanismos inmunitarios o en afecciones inflamatorias, incluyendo enfermedades autoinmunes (*Acta. Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Med.* 143: 19-29, 2000; *Rheumatol.* 39: 1078, 2000; *J. Immunol.* 167: 5338, 2001), traumas (cirugía) (*Blood* 87: 2095-2147, 1996), enfermedades isquémicas (infarto de miocardio) (*Acta. Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Med.* 143: 19-29, 2000; *Cell. Immunol.* 184: 12, 1998), enfermedad de Alzheimer (*Blood* 87: 2095-2147, 1996), enfermedades hepáticas (*Immunol. Rev.* 174: 192-209, 2000), artritis reumatoide (*Arthritis Rheum.* 44: 275, 2001; *J. Rheumatol.* 28: 1779, 2001), obesidad (*Shock* 14: 253, 2000), psoriasis (*Arch. Dermatol. Res.* 293: 334, 2001), y sepsis (*Acta. Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Med.* 143: 19-29, 2000; *Blood* 87: 2095-2147, 1996; *Shock* 16: 441, 2000; *J. Med.* 31: 15, 2000).

20 La IL-1 β es crucial para la inducción de fiebre y respuesta de fase aguda durante el daño del tejido local; en la inflamación sistémica contribuye a la reacción inflamatoria (*Acta. Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Med.* 143: 19-29, 2000). Esta citocina es importante en la respuesta al daño e infección tisular, pero no es necesaria para el desarrollo normal y la homeostasis. En la sepsis grave los niveles de IL-1 β e IL-1Ra en suero son significativamente elevados (*Acta. Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Med.* 143: 19-29, 2000).

30 La familia de citocinas IL-1, que incluye la IL-18 y la IL-1 β , son hormonas clave del sistema inmune. Tanto la IL-18 como la IL-1 β son expresadas y producidas por varios tipos de células procedentes de linajes hematopoyéticos y no hematopoyéticos, tales como las células dendríticas, los monocitos/macrófagos, las células de la microglía, los queratinocitos, las células del epitelio intestinal, etc. Hay unos estudios recientes que destacan el papel patofisiológico de la IL-18 y de la IL-1 β en varias enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes e inflamatorias, como inflamación, hematopoyesis y curación de heridas (*Immunol. Today* 7: 45-56, 1986).

35 La interleucina-18 es una señal precoz en el desarrollo de respuestas de linfocitos T colaboradores de tipo 1 (Th1). Actúa junto con la L-12 para inducir varias citocinas, incluyendo IFN- γ , en la activación de las células Th1. A su vez el IFN- γ es responsable de la producción del receptor soluble IL-18BP (proteína ligadora de IL-18), un inhibidor nativo de la actividad de IL-18, que fija específicamente IL-18 y neutraliza su actividad biológica *in vitro* e *in vivo* (*Immunity* 10: 127, 1999).

40 La IL-18 y la IL-1 β se expresan y producen en una forma inactiva que requiere la activación mediante enzimas proteínas. Los enzimas proteínas se dividen en cuatro familias (serina proteínas, metaloproteínas, aspártico proteínas y cisteína proteínas) en base a sus residuos catalíticos y a su mecanismo de acción. Así como las serina proteínas utilizan un hidroxilo nucleófilo del residuo de serina y las aspártico y metaloproteínas poseen carboxilatos como funcionalidades activas, las cisteína proteínas tienen un sitio activo nucleófilo de tiol.

45 Los enzimas caspasa (proteínas específicas de cisteínil-aspartato) son una familia de cisteína-endopeptidasas intracelulares que cortan sus substratos tras los residuos de aspartato (*Ann. Rev. Immunol.* 17: 781-828, 1999). Las caspasas se dividen en dos clases, según las longitudes de sus prodominios N-terminales. Las caspasas-1, -2, -4, -5, -8 y -10 tienen prodominios largos y las caspasas-3, -6, -7 y -9 prodominios cortos.

50 Los enzimas caspasa (proteínas específicas de cisteínil-aspartato) son una familia de cisteína-endopeptidasas intracelulares que cortan sus substratos tras los residuos de aspartato (*Ann. Rev. Immunol.* 17: 781-828, 1999). Al estimularlo se activa por corte proteolítico. El ICE activo es un tetramero de dos subunidades no idénticas p10 y p20 en proporción 2:2, y es el único responsable de cortar prointerleucina-1 β (31 o 33 kD) dando interleucina-1 β madura (IL-1 β) (17,5 kD), que consta del residuo C-terminal 153 de la forma inactiva, y pro-IL-18 (24 kD), cortada por Asp35, dando la forma biológica activa de 18 kD (*J. Immunother.* 25: S4-S11, 2002; *Nature* 386: 619, 1997; *Science* 275: 206, 1997). La citocina activa se libera luego mediante un mecanismo no estándar, pues a diferencia de la mayoría de proteínas secretoras, el precursor carece de una secuencia señal y no está asociado con compartimentos unidos por membranas (*J. Exp. Med.* 167: 389-407, 1988).

60 Por lo tanto el ICE desempeña un papel importante en los procesos mediados por IL-1 β e IL-18.

65 En diversos estudios preclínicos y clínicos se ha demostrado que varios compuestos de telurio con propiedades inmunomoduladoras tienen efectos beneficiosos. En las patentes U.S. nº 4,752,614; 4,761,490; 4,764,461 y 4,929,739, por ejemplo, se revela una familia particularmente efectiva de compuestos que contienen telurio. Las propiedades inmunomoduladoras de esta familia de compuestos de telurio se describen, por ejemplo, en las patentes U.S. nº 4,962,207, 5,093,135, 5,102,908 y 5,213,899.

ES 2 312 012 T3

Uno de los compuestos más prometedores descrito en estas patentes es el tricloro(dioxietilen-O,O')telurato amónico, también citado, aquí y en el estado técnico, como AS 101. El AS 101, como ejemplo representativo de la familia de compuestos de telurio arriba señalada, presenta actividad antivírica (Nat. Immun. Cell Growth Regul. 7(3): 163-8, 1988; AIDS Res Hum Retroviruses. 8(5):613- 23, 1992) y tumoricida (Nature 330(6144): 173-6, 1987; J. Clin. Oncol. 13(9):2342-53, 1995; J. Immunol. 161(7):3536-42, 1998).

Se ha sugerido que el AS 101, como otros inmunomoduladores que llevan telurio, estimula el arma innata y adquirida de la respuesta inmune. Por ejemplo, se ha demostrado que el AS 101 es un potente activador de interferón (IFN) en ratones (J. Natl. Cancer Inst. 88(18): 1276-84, 1996) y en humanos {Nat. Immun. Cell Growth Regul. 9(3): 182-90, 1990; Immunology 70(4):473-7, 1990; J. Natl. Cancer Inst. 88(18): 1276-84, 1996}.

También se ha demostrado que el AS 101, como otros inmunomoduladores que llevan telurio, induce la secreción de un espectro de citocinas, tales como IL-1 α , IL-6 y TNF- α , y que los macrófagos son una diana principal del AS 101 (Exp. Hematol. 23(13):1358-66, 1995). Asimismo se halló que inhiben la IL-10 al nivel de ARNm y que esta inhibición puede ocasionar un incremento de IL-12 (Cell Immunol. 176(2): 180-5, 1997); J. Natl. Cancer Inst. 88(18): 1276-84, 1996).

Otras publicaciones que describen las propiedades inmunomoduladoras del AS 101 son, por ejemplo, “El inmunomodulador AS 101 restablece la respuesta tipo T(H1) suprimida por *Babesia rodhaini* en ratones BALB/c”. Cell Immunol. 184(1): 12-25, 1998; “Predominio de respuesta TH1 en ratones portadores de tumor y en pacientes de cáncer tratados con AS 101”. J. Natl. Cancer Inst. 88(18): 1276-84, 1996; “AS-101: modulador de la proliferación de células T *in vitro*”. Anticancer Drugs 4(3): 351-4, 1993; “Inmunomodulador AS 101 administrado oralmente como agente quimioprotector y radioprotector”. Int. J. Immunopharmacol. 14(4): 613-9, 1992; “Inhibición *in vitro* por AS 101 de la actividad de la transcriptasa inversa y de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1”. AIDS Res Hum Retroviruses 8(5): 613-23, 1992; “Efectos inmunomoduladores del AS-101 en la producción de interleucina-2 y en la función linfocitaria T de los linfocitos tratados con psoralens y ultravioleta A”. Photodermatol Photoimmunol Photomed 9(1): 24-8, 1992; “Uso y mecanismo de acción del AS-101 en la protección de unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos en la médula ósea, tras el purgado con ASTA-Z 7557”. Cancer Res 51(20): 5614-20 1991; “Efecto del agente inmunomodulador AS-101 sobre la producción de interleucina-10 en el lupus eritematoso sistémico (LES) inducido en ratones por un anticuerpo patógeno anti-ADN”. Clin Exp Immunol 79(3): 443-7, 1990; “Estudio de toxicidad en ratas de un fármaco inmunomodulador basado en telurio, AS-101: un fármaco potencial para pacientes de SIDA y de cáncer”. Arch Toxicol 63 (9): 386-93, 1989; “Actividad biológica y propiedades inmunoterapéuticas del AS-101, un compuesto orgánico de telurio sintético”. Nat Immun Cell Growth Regul 7(3): 163-8, 1988; y “Nuevo compuesto inmunomodulador (AS-101) con potencial aplicación terapéutica”. Nature 330(6144): 173-6, 1987.

Además de por su efecto inmunomodulador, el AS 101 también se caracteriza por su baja toxicidad. Los ensayos de toxicidad han demostrado que los valores LD50 en ratas tras la administración intravenosa e intramuscular de AS 101 son 500-1000 veces mayores que la dosis inmunológica efectiva.

Así como se ha estudiado el AS 101 y sus propiedades inmunomoduladoras, los compuestos de bis-telurio y sus propiedades nunca se han propuesto ni practicado hasta la fecha.

Por tanto existe una necesidad ampliamente reconocida y sería muy ventajoso disponer de nuevos compuestos caracterizados como atóxicos, que pudieran utilizarse para el tratamiento de estados médicos como los descritos arriba.

Resumen de la presente invención

La presente invención ofrece nuevos compuestos de bis-telurio, composiciones que contienen estos compuestos y usos de los mismos.

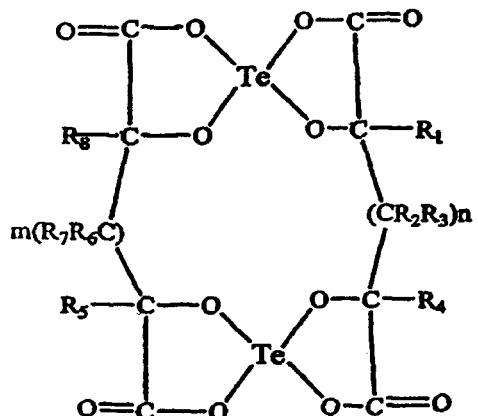
55

60

65

ES 2 312 012 T3

Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula general I:



Fórmula I

donde:

m y n, independientemente entre sí, son números enteros de 0 hasta 3; y

cada uno de los R₁-R₈ está independientemente escogido del grupo constituido por hidrógeno, hidroxialquilo, hidroxilo, tiohidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, haloalquilo, carboxilo, carbonilo, alquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, acilo, amido, ciano, N-monoalquilamidoalquilo, N,N-dialquil-amidoalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, carbamilo, cicloalquilo, heteroalicíclico, sulfonilo, sulfinilo, sulfato, amino, arilo, heteroarilo, fosfato, fosfonato y sulfonamido.

Preferiblemente m y n son 0. Con mayor preferencia cada uno de los R₁, R₄, R₅ y R₈ es hidrógeno. El compuesto preferido conforme a esta forma de ejecución se designa de aquí en adelante como SAS.

Según otros aspectos de las formas de ejecución descritas como preferentes, el compuesto de la fórmula I se puede usar en el tratamiento o prevención de un estado para el cual resulta beneficiosa la inhibición del enzima convertidor de inteleucina-1 β .

Según más aspectos de las formas de ejecución descritas como preferentes, el compuesto de la fórmula I se puede usar para preparar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de un estado para el cual resulta beneficiosa la inhibición del enzima convertidor de inteleucina-1 β .

Los estados que pueden tratarse o prevenirse con el compuesto de la fórmula I incluyen, sin limitación, una enfermedad mediada por IL-1, una enfermedad inflamatoria (como por ejemplo choque séptico, septicemia, síndrome del distrés respiratorio del adulto, artritis, colangitis, colitis, encefalitis, hepatitis, pancreatitis y daño por reperfusión), una enfermedad autoinmune (como por ejemplo psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus dependiente de insulina, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis crónica activa, miastenia gravis y esclerosis múltiple), una enfermedad isquémica (como por ejemplo isquemia cerebral, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, apoplejía, enfermedad renal isquémica, enfermedades de base inmune e hipersensibilidad), una enfermedad ósea destructiva, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neurodegenerativa (como por ejemplo esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral primaria, o traumas como las lesiones de la médula espinal), una enfermedad asociada con muerte celular, una enfermedad por exceso de ingestión de alcohol en la dieta, alteraciones retinales, uveítis, peritonitis inflamatoria, osteoarthritis, pancreatitis, asma, glomérulonefritis, diabetes, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, cicatrización, reacción del injerto contra el huésped, rechazo al trasplante del órgano, apoptosis en órganos después de quemaduras, osteoporosis, leucemia y alteraciones relacionadas, síndrome mielodisplásico, alteración ósea relacionada con mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, choque hemorrágico, sepsis, quemaduras, shigelosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedades de priones, epilepsia, cardiopatía aguda y crónica, infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo, atherosclerosis, injerto en bypass de arteria coronaria, atrofia muscular espinal, encefalitis relacionada con VIH, envejecimiento, lesión neurológica por apoplejía, daño cerebral traumático, lesión de la médula espinal, fiebre amarilla, fiebre del dengue, encefalitis japonesa, enfermedad hepática, enfermedad renal, enfermedad policística del riñón, ulceración gástrica y duodenal asociada al H. pylori, infección por VIH, tuberculosis, inmunoterapia para el tratamiento de varias formas de cáncer, fallo de órganos, meningitis, obesidad y enfermedades asociadas, diabetes, hiperinsulinemia, hiperinsulinemia y complicaciones relacionadas con injertos en bypass de arteria coronaria.

ES 2 312 012 T3

Según más aspectos de las formas de ejecución descritas como preferentes, el compuesto de la fórmula I se puede usar para el tratamiento o prevención de la obesidad y trastornos relacionados, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva al paciente que lo requiera. La vía de administración puede ser, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, nasal, tópica y por inhalación.

5 La administración oral puede comprender opcional y preferiblemente una dosis aproximada de 0,1 mg hasta 200 mg por día, sobre todo de aproximadamente 1 mg hasta 100 mg diarios. Una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto oscila entre unos 0,02 mg/m²/día y unos 40 mg/m²/día.

10 El compuesto que contiene telurio puede formar parte de una composición farmacéutica que además incluye un soporte farmacéuticamente aceptable. Para su administración tópica, la concentración del compuesto de telurio en el soporte está comprendida opcional y preferiblemente entre 0,01 y 50 por ciento en peso aproximadamente.

15 Además el soporte puede comprender opcionalmente otro agente activo, como por ejemplo un agente antibiótico, un agente antidiabético, un agente antihiperglucémico, un agente antimicrobiano, un agente antideshidratación, un agente anestésico, un antioxidante, un agente quimioterapéutico, un antidepressivo, un antihistamínico, una vitamina y una hormona.

20 Tal como se usa aquí, el término “aproximadamente” se refiere a ± 10%.

25 Breve descripción de los gráficos

La presente invención es descrita aquí, solo como ejemplo, haciendo referencia a los gráficos adjuntos. En cuanto a la referencia específica a los gráficos, debe subrayarse que los detalles indicados solo sirven de ejemplo para ilustrar la discusión de las formas de ejecución preferidas de la presente invención y son expuestos con la convicción de ofrecer la descripción más útil y fácilmente comprensible de los principios y aspectos conceptuales de la presente invención. A este respecto no se muestra ningún detalle estructural más allá de lo necesario para la comprensión fundamental de la presente invención, ya que de la descripción de los gráficos resulta evidente para los especialistas en la materia el modo de llevar a la práctica las diversas formas de ejecución de la presente invención.

30 En los gráficos:

la Fig. 1 presenta el espectro IR del compuesto descrito en el ejemplo 1, complejado con cuatro moléculas de DMSO (una muestra al 3% en KBr);

35 la Fig. 2 presenta un diagrama de la estructura del compuesto descrito en el ejemplo 1, mostrando cuatro moléculas de dimetilsulfóxido asociadas a un solo cristal;

la Fig. 3 es un diagrama de barras que demuestra la inhibición de la caspasa-1 en una reacción enzimática, por 40 medio del compuesto descrito en el ejemplo 1;

la Fig. 4 es un diagrama que demuestra la inhibición de la secreción de IL-18 inducida por la cepa Cowan de *Staphylococcus aureus* (SAC), mediante el compuesto descrito en el ejemplo 1;

45 la Fig. 5 es un diagrama que demuestra la inhibición de la secreción de IL-1β inducida por PBMC debido al efecto del compuesto descrito en el ejemplo 1; y

la Fig. 6 es un diagrama de barras que demuestra el efecto del compuesto descrito en el ejemplo 1 sobre la ganancia de peso en ratones tratados con él mismo, en comparación con el control en la misma dieta estándar.

50 Descripción detallada de la presente invención

La presente invención es de nuevos compuestos de telurio y, más concretamente, de nuevos compuestos de bis-telurio que pueden utilizarse beneficiosa para varias aplicaciones terapéuticas - aunque sin limitarse a ellas - tales 55 como el tratamiento de un estado mediado por un enzima convertidor de interleucina-1β, una enfermedad mediada por IL-1, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad isquémica, una enfermedad ósea destructiva, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad asociada con la muerte celular, diabetes y obesidad, y enfermedades relacionadas.

60 Los principios y procedimientos de las composiciones y métodos según la presente invención pueden entenderse mejor haciendo referencia a las descripciones adjuntas.

Antes de explicar detalladamente al menos una forma de ejecución de la presente invención, debe entenderse que su aplicación no está limitada a los pormenores expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los ejemplos. 65 La presente invención permite otras formas de ejecución o su puesta en práctica de diversas maneras. También debe entenderse que la fraseología y terminología empleada aquí solo tiene fines descriptivos y no debería considerarse limitativa.

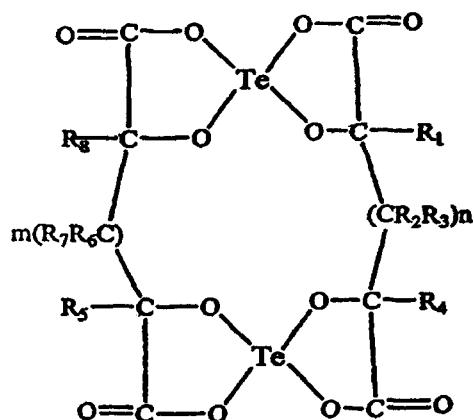
ES 2 312 012 T3

Tal como se ha señalado en la sección anterior de antecedentes, varios compuestos de telurio que presentan varias propiedades inmunomoduladoras ventajosas han sido descritos en el estado técnico.

Ahora los presentes inventores han diseñado, preparado y puesto en práctica con éxito una nueva familia de compuestos de telurio. Tal como se demuestra en la siguiente sección de ejemplos, estos compuestos fueron ensayados y se vio que eran muy activos como inmunomoduladores, capaces, por ejemplo, de interferir en la actividad de algunos enzimas clave.

Los compuestos presentados aquí corresponden colectivamente a la fórmula general I:

10



15

20

25

Fórmula I

30

donde:

m y n, independientemente entre sí, son números enteros de 0 hasta 3; y

35

cada uno de los R₁-R₈ está independientemente escogido del grupo constituido por hidrógeno, hidroxialquilo, hidroxilo, tiohidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, haloalquilo, carboxilo, carbonilo, alquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, acilo, amido, ciano, N-monoalquilamidoalquilo, N,N-dialquil-amidoalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, carbamilo, cicloalquilo, heteroalicíclico, sulfonilo, sulfinilo, sulfato, amino, arilo, heteroarilo, fosfato, fosfonato y sulfonamido.

40

45

50

Tal como se usa aquí, el término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, incluyendo los grupos de cadena lineal y ramificada. El grupo alquilo tiene preferiblemente 1 hasta 20 átomos de carbono. Aquí, siempre que se indica un intervalo numérico, p. ej. “1-20”, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono. Con mayor preferencia, el grupo alquilo es de tamaño medio, con 1 hasta 10 átomos de carbono. Sobre todo, si no se indica otra cosa, el grupo alquilo es corto, de 1 hasta 5 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente puede ser, por ejemplo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, sulfonamida, fosfonilo, fosfinilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxilo, tiocarboxilo, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como estos términos se definen aquí.

Tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término se ha definido aquí, sustituido con un grupo hidroxilo, como se ha definido aquí, e incluye, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxi-n-butilo.

55

Tal como se usa aquí, el término “halógeno”, también citado aquí alternativamente como “átomo de halógeno” o “halo”, incluye cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y fluoro (F).

60

El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término se ha definido aquí, sustituido con un halógeno, como se ha definido aquí, e incluye, por ejemplo, clorometilo, 2-yodoetilo, 4-bromo-n-butilo, yodoetilo, 4-bromo-n-pentilo y análogos.

El término “alcanoíloxi” se refiere a un grupo carbonilo tal como está definido aquí, e incluye, por ejemplo, acetilo, propionilo, butanoílo y análogos.

65

El término “carboxialquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término está definido aquí, sustituido con un grupo carboxilo, como se ha definido aquí, e incluye, por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, etilencarboxilo y análogos.

ES 2 312 012 T3

El término “alquilcarbonilalquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término está definido aquí, sustituido con un grupo carbonilo, como se ha definido aquí, e incluye, por ejemplo, metanoílmetilo, etanoílmetilo y análogos.

5 El término “amidoalquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término está definido aquí, sustituido con un grupo amido, tal como se ha definido aquí, e incluye, por ejemplo, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CH₂CONH₂ y análogos.

10 El término “cianoalquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término está definido aquí, sustituido con un grupo ciano, tal como se ha definido aquí, e incluye, por ejemplo, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN y análogos.

15 El término “N-monoalquilamidoalquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término está definido aquí, sustituido con un grupo amido, como se ha definido aquí, en que uno de los radicales R' y R'' es un alquilo, e incluye, por ejemplo, -CH₂CH₂CONHCH₃ y -CH₂CONHCH₂CH₃.

20 15 El término “N-dialquilamidoalquilo” se refiere a un alquilo, tal como este término está definido aquí, sustituido con un grupo amido, tal como se ha definido aquí, en el cual ambos radicales R' y R'' son alquilo, e incluye, por ejemplo, -CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂CON(CH₂-CH₃)₂ y análogos.

25 20 Un grupo “cicloalquilo” se refiere a un anillo monocíclico o condensado (*es decir*, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono), todo carbonado, en que uno o más anillos no tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitaciones, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente puede ser, por ejemplo, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinilo, sulfonilo, ciano, nitro, fosfonilo, fosfinilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxilo, tiocarboxilo, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como estos términos se definen aquí.

30 25 Un grupo “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que consta al menos de dos átomos de carbono y que lleva al menos un doble enlace carbono-carbono.

30 30 Un grupo “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que consta al menos de dos átomos de carbono y que lleva al menos un triple enlace carbono-carbono.

35 35 Un grupo “arilo” se refiere a un anillo monocíclico o policíclico condensado (*es decir*, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono), todo carbonado, con un sistema electrónico pi completamente conjugado. Son ejemplos de grupos arilo, sin limitaciones, fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente puede ser, por ejemplo, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, fosfonilo, fosfinilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxilo, tiocarboxilo, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como estos términos se definen aquí.

40 40 Un grupo “heteroarilo” se refiere a un anillo monocíclico o condensado (*es decir*, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono) que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno y azufre, y además un sistema electrónico pi completamente conjugado. Son ejemplos de grupos heteroarilo, sin limitaciones, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina y purina. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente puede ser, por ejemplo, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, fosfonilo, fosfinilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxilo, tiocarboxilo, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como estos términos se definen aquí.

45 45 Un grupo “heteroalicíclico” se refiere a un anillo monocíclico o condensado que lleva en el anillo o anillos uno o más átomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo los anillos no tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. El grupo heteroalicíclico puede estar sustituido o no. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente puede ser, por ejemplo, pares de electrones solitarios, alquilo, hidroxialquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfato, ciano, nitro, fosfonilo, fosfinilo, carbonilo, tiocarbonilo, carboxilo, tiocarboxilo, carbamato, tiocarbamato, amido, sulfonamido y amino, tal como estos términos se definen aquí. Son ejemplos representativos piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolino y análogos.

50 50 Un grupo “hidroxilo” se refiere a un grupo -OH.

55 55 Un grupo “alcoxi” se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como a un grupo -O-cicloalquilo, tal como está definido aquí.

60 60 Un grupo “ariloxi” se refiere tanto a un grupo -O-ariilo como a un grupo -O-heteroarilo, tal como está definido aquí.

ES 2 312 012 T3

Un grupo “tiohidroxilo” se refiere a un grupo -SH.

Un grupo “tioalcoxi” se refiere a un grupo -S-alquilo o bien a un grupo -S-cicloalquilo, tal como está definido aquí.

5 Un grupo “tioariloxi” se refiere a un grupo -S-arilo o bien a un grupo -S-heteroarilo, tal como está definido aquí.

Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo -C(=O)-R' en que R' es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido mediante un carbono del anillo) o hetero-alicílico (unido mediante un carbono del anillo), tal como está definido aquí.

10 Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo -C(=S)-R' en que R' es como se ha definido antes para R'.

Un grupo “carboxilo” se refiere a un grupo -C(=O)-O-R' o -O-C(=O)-R' en que R' es tal como está definido aquí.

15 Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo -S(=O)-R' en que R' es tal como está definido aquí.

Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo -S(=O)₂-R' en que R' es tal como está definido aquí.

20 Un grupo “sulfato” se refiere a un grupo -O-S(=O)₂-OR' en que R' es tal como está definido aquí.

Un grupo “sulfonamido” se refiere a un grupo -S(=O)₂-NR'R'' en que R' es tal como está definido aquí y R'' tal como se ha definido para R'.

25 Un grupo “carbamilo” o “carbamato” se refiere a un grupo -OC(=O)-NR'R'' o R''OC(=O)-NR', en que R' y R'' son tal como se han definido aquí.

Un grupo “tiocarbamilo” o “tiocarbamato” se refiere a un grupo -OC(=S)-NR'R'' o R''OC(=S)-NR', en que R' y R'' son tal como se han definido aquí.

30 Un grupo “amino” se refiere a un grupo -NR'R'' en que R' y R'' son tal como se han definido aquí.

Un grupo “amido” se refiere a un grupo -C(=O)-NR'R'' o a un grupo R'C(=O)-NR'', en que R' y R'' son tal como están definidos aquí.

35 Un grupo “nitro” se refiere a un grupo -NO₂.

Un grupo “ciano” se refiere a un grupo -C≡N.

El término “fosfonilo” indica un grupo -O-P(=O)(OR')(OR'') en que R' y R'' son tal como están definidos arriba.

40 El término “fosfinilo” describe un grupo -PR'R'', en que R' y R'' son tal como están definidos arriba.

Preferiblemente n y m son 0 cada uno. Con mayor preferencia cada uno de los radicales R₁, R₄, R₅ y R₈ es hidrógeno o alquilo. Sobre todo cada uno de los radicales R₁, R₄, R₅ y R₈ es hidrógeno.

45 Actualmente el compuesto más preferido según las formas de ejecución de la presente invención tiene la fórmula general I antedicha, en que n y m son 0 cada uno y cada uno de los radicales R₁-R₈ es hidrógeno. La preparación y los datos analíticos de este compuesto se detallan en el ejemplo 1 de la sección siguiente de Ejemplos. De aquí en adelante este compuesto se cita como SAS.

50 Los compuestos de las formas de ejecución de la presente invención se preparan típicamente haciendo reaccionar cantidades básicamente equimoleculares de tetraalcóxido de telurio y ácido tartárico. Estas sustancias se combinan en presencia de un disolvente orgánico libre de agua tal como etanol seco, dimetilsulfóxido, i-propanol y análogos. En general la reacción puede tener lugar en condiciones ambiente, pero, si se desea, puede emplearse temperaturas y presiones más altas o más bajas.

55 Algunos de los compuestos de tetraalcóxido de telurio son conocidos y otros pueden prepararse según el método de Mehorta y otros, [J. Indian Chem. Soc. 42: 1 (1965)], que se incorpora por referencia.

60 Los compuestos aquí descritos pueden estar asimismo en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una especie cargada del compuesto principal y su contráion, que se utiliza típicamente para modificar las características de solubilidad del compuesto principal y/o para reducir cualquier irritación importante del organismo que pueda causar el compuesto principal, pero sin menoscabar la acción biológica y las propiedades del compuesto administrado.

65 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de patologías relacionadas con defectos en la vía de la muerte celular. Estas patologías incluyen enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas, varias formas de cáncer y defectos del desarrollo.

ES 2 312 012 T3

Tal como se ha comentado en la sección anterior de antecedentes es sabido que en las respuestas apoptóticas la familia de las cisteína-proteasas opera mediante un mecanismo de cascada que involucra primero iniciadores y luego efectores. Recientemente se ha encontrado que la ICE también requiere "iniciadores", en concreto caspasa-11 y -4, para volverse activa (Ann. Rev. Immunol. 17: 781-828, 1999). La inhibición de la maduración de IL-18 e IL-1 β *in vitro* 5 e *in vivo* mediante el AS 101 puede ser debida no solo a su propio efecto sobre la caspasa-1, sino en parte también a su efecto sobre otras caspasas que son necesarias para reclutar ICE.

Tal como se describe más abajo en la sección de Ejemplos se preparó un compuesto representativo según las formas de ejecución de la presente invención (véase el ejemplo 1). Tal como muestra el ejemplo 2 se encontró inesperadamente 10 que los compuestos de la presente invención son inhibidores de ICE. También inhiben la actividad de dos conocidos substratos de ICE: IL-18 e IL-1 β (véase el ejemplo 3). Los inhibidores de la ICE y sus actividades se describen en las patentes U.S. 6,531,474 y U.S. 6,716,818, las cuales se incorporan como referencia.

Del compuesto del ejemplo 1 se investigó su actividad inhibidora sobre un miembro de la familia de las cisteína-15 proteasas, la caspasa-1 (ICE, enzima convertidor de interleucina-1 β). La reacción enzimática se llevó a cabo con el substrato colorimétrico específico de caspasa-1, AC-YVAD-pNA, en ausencia o presencia del compuesto de telurio del ejemplo 1 a diferentes concentraciones. La actividad del enzima se ensayó durante 1 hora y se midió a 405 nm.

La figura 3 muestra la inhibición directa de la actividad del ICE por el compuesto del ejemplo 1 en un ensayo 20 enzimático de substrato específico, que demuestra que el compuesto del ejemplo 1 inhibe la actividad de la caspasa-1. En el gráfico 0 μ M representa la actividad del enzima en ausencia del compuesto del ejemplo 1, como control positivo. Se añadió un inhibidor específico de la caspasa-1 (AC-YVAD-pNA) a una concentración de 0,1 μ M, como control 25 interno para el ensayo. El resultado, tal como se presenta en la figura 3, expresado como porcentaje de actividad enzimática residual, demuestra que el compuesto del ejemplo 1 puede inhibir directamente la actividad del ICE en función de la concentración.

Después de la inhibición directa de la actividad de la caspasa-1 se determinó que el compuesto del ejemplo 1 es 30 capaz de inhibir dos de los substratos del ICE: IL-18 e IL-1 β (véase el ejemplo 3 en sección de Ejemplos siguiente). Como antígeno bacteriano se usó SAC, que es capaz de estimular las PMBC para que produzcan y secreten estas dos citocinas inflamatorias altamente activas. Se vio que el tratamiento con el compuesto del ejemplo 1 en función de la concentración disminuía a las 24 horas los niveles de secreción de IL-18 (véase figura 4) y de IL-1 β (véase figura 5) inducida por SAC. El descenso de la secreción de IL-18 e IL-1 β fue significativo, partiendo de 0,5 hasta 1 μ g/ml (p<0,05) y 1,5 hasta 2 μ g/ml (p<0,01). La figura 4 ilustra este efecto inhibidor del compuesto de telurio del ejemplo 1 35 en la secreción de citocinas.

Los datos aquí presentados sugieren que el SAS (un compuesto representativo según las formas de ejecución de la 40 presente invención descritas en el ejemplo 1), así como otros compuestos afines que contienen telurio, puede contribuir de modo significativo a equilibrar la respuesta inmune en muchos estados patofisiológicos, mediante la inhibición del enzima caspasa-1 (ICE).

Por tanto la presente invención aporta un método para tratar o prevenir un estado en el cual resulta beneficiosa la inhibición del enzima convertidor de interleucina-1 β , y que consiste en administrar a un paciente que lo precise una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de telurio según la fórmula general I.

Los estados en que la inhibición del enzima convertidor de interleucina-1 β es beneficiosa incluyen, sin limitación, una enfermedad mediada por IL-1, una enfermedad inflamatoria (como por ejemplo choque séptico, septicemia, síndrome del distrés respiratorio del adulto, artritis, colangitis, colitis, encefalitis, hepatitis, pancreatitis y daño por reperfusión), una enfermedad autoinmune (como por ejemplo psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus dependiente de insulina, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis crónica activa, miastenia gravis y esclerosis múltiple), una enfermedad isquémica (como por ejemplo isquemia cerebral, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, apoplejía, enfermedad renal isquémica, enfermedades de base inmune e hipersensibilidad), una enfermedad ósea destructiva, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neurodegenerativa (como por ejemplo esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral primaria), una enfermedad asociada con muerte celular, una enfermedad por exceso de ingesta de alcohol en la dieta, alteraciones retinales, uveítis, peritonitis inflamatoria, osteoartritis, pancreatitis, asma, glomerulonefritis, diabetes, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, cicatrización, reacción del injerto contra el huésped, rechazo al trasplante del órgano, apoptosis en órganos después de quemaduras, osteoporosis, leucemia y alteraciones relacionadas, síndrome mielodisplásico, alteración ósea relacionada con mieloma múltiple, 45 leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, choque hemorrágico, sepsis, quemaduras, shigelosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedades de priones, epilepsia, cardiopatía aguda y crónica, infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo, aterosclerosis, injerto en bypass de arteria coronaria, atrofia muscular espinal, encefalitis relacionada con VIH, envejecimiento, lesión neurológica por apoplejía, daño cerebral traumático, lesión de la médula espinal, fiebre amarilla, fiebre del dengue, 50 encefalitis japonesa, enfermedad hepática, enfermedad renal, enfermedad policística del riñón, ulceración gástrica y duodenal asociada al H. pylori, infección por VIH, tuberculosis, inmunoterapia para el tratamiento de varias formas de cáncer, fallo de órganos, meningitis y complicaciones relacionadas con injertos en bypass de arteria coronaria.

ES 2 312 012 T3

La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir la obesidad, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de telurio de la fórmula general I.

También se estudió el efecto de los compuestos aquí descritos para evitar el incremento de peso, tal como se explica en el ejemplo 4. Se comprobó que el compuesto del ejemplo 1 evita el aumento de peso cuando se administra por vía intraperitoneal (ip) a ratones ob/ob.

Se estudió *in vivo* el efecto del compuesto del ejemplo 1 en la composición corporal y adiposa de ratones sometidos a dieta estándar. Los ratones tratados cada dos días con el compuesto del ejemplo 1 durante 10 días ganaron mucho menos peso corporal que los ratones no tratados y sometidos a dieta estándar (véase figura 6).

En resumen, los nuevos compuestos aquí descritos son útiles para tratar la obesidad y enfermedades relacionadas (p. ej. diabetes).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, bien sea solos - para el tratamiento de la obesidad y/o de la diabetes del tipo 2 - o bien combinados con insulina u otros fármacos antihiperglucémicos, tales como los derivados de tiazolidindiona. Si se administran combinados con insulina se puede reducir la dosis normal de insulina del paciente. Por ejemplo, la patente EP 749751 revela composiciones farmacéuticas que llevan un potenciador de la sensibilidad a la insulina, que podría ser un compuesto de tiazolidindiona combinado con otros antidiabéticos. Más concretamente, la patente EP 749751 revela que el potenciador preferido de la sensibilidad a la insulina es la pioglitazona, que se puede combinar con otros antidiabéticos, como metformina, fenformina o buformina, trolitazona y metformina. En las patentes U.S. nº 6,524,621; 6,475,521; 6,451,342 y 6,153,632 y en la solicitud de patente PCT WO 01/3594 y WO 01/3594 pueden verse otras combinaciones de fármacos antihiperglucémicos con derivados de tiazolidindiona. La dosis de los demás fármacos puede ser la ya conocida del otro fármaco antihiperglucémico en particular.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse para el tratamiento de los estados previamente descritos como asequibles a la medicación con el tricloro(dioxietilen-O,O')-telurato amónico (AS 101). Muchos de estos estados están descritos en las patentes U.S. 4,752,614; 4,761,490; 4,764,461 y 4,929,739, donde se incluye su uso como adyuvante para potenciar la respuesta inmune de un sujeto a un inmunoenfector, por ejemplo mediante la inducción de interleucina-12; para tratar alopecia y como agente neuroprotector, por ejemplo en el tratamiento y prevención de procesos neurodegenerativos causados por traumatismos.

El compuesto de telurio se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" denota aquella dosis de un ingrediente activo o de una composición que lo contenga, capaz de producir el efecto terapéutico para el cual está indicado el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en el contexto de la presente invención comprenden aquellas que contienen los ingredientes activos en una cantidad efectiva para alcanzar el fin pretendido. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de ingredientes activos que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o para prolongar la supervivencia del paciente tratado.

Los especialistas en la materia tienen sobrada capacidad para determinar una cantidad terapéuticamente efectiva. La toxicidad y la eficacia terapéutica de los ingredientes activos aquí descritos puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos normalizados *in vitro*, en cultivos celulares o en animales de experimentación. Los datos obtenidos de estos ensayos *in vitro* y en cultivos celulares y de los estudios con animales se pueden aprovechar para formular una serie de dosis de uso humano. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis puede elegirla cada médico viendo el estado del paciente. [Véase p. ej. Fingl y otros (1975) "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1].

Según cualquiera de las formas de ejecución del método de la presente invención, los compuestos de telurio aquí descritos pueden suministrarse a un paciente, bien *per se* o como parte de una composición farmacéutica, en la cual se hallan mezclados con un soporte farmacéuticamente aceptable.

Tal como aquí se emplea, una "composición farmacéutica" se refiere a un preparado de uno o más de los ingredientes activos aquí descritos, con otros componentes químicos, tales como soportes y excipientes fisiológicamente aceptables. La finalidad de una composición farmacéutica es la de facilitar la administración de un compuesto al paciente tratado.

De aquí en adelante los términos "soporte fisiológicamente aceptable" y "soporte farmacéuticamente aceptable", que pueden emplearse alternativamente, se refieren a un soporte o diluyente que no causa una irritación importante al paciente y no menoscaba ni la actividad biológica ni las propiedades del compuesto administrado. Tal como aquí se usa, el término "soporte" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo, con el cual se administra el agente terapéutico.

Aquí, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica, para facilitar la administración de un ingrediente activo. Como ejemplos de excipientes cabe citar, sin limitación, carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares y tipos de almidón, derivados celulosicos, gelatinas, aceites vegetales y polielenglicos.

ES 2 312 012 T3

- Los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, aglutinantes (p. ej. jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbita, tragacanto, polivinilpirrolidona, etc.), excipientes (p. ej. lactosa, sacarosa, almidón de maíz, sorbitol), lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, etc.), desintegradores (p. ej. celulosa microcristalina, almidón de patata, etc.), humectantes (p. ej. laurilsulfato sódico, etc.) y similares. Estos preparados farmacéuticos pueden presentarse en forma sólida, como por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, etc., o en forma líquida, como por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., para administración oral. Para la administración parenteral los preparados farmacéuticos pueden presentarse en forma de supositorios, inyecciones o goteros intravenosos, soluciones de suero salino fisiológico, etc.
- 10 La aplicación terapéutica del SAS y de otros compuestos de telurio se puede considerar perfecta mediante cualquier método y técnica actualmente conocidos de los especialistas en la materia o en perspectiva. El compuesto de telurio puede administrarse de múltiples maneras, incluyendo la vía oral, parenteral, rectal, nasal, tópica o inhalatoria. La ruta de administración parenteral puede ser intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.
- 15 En general la composición de la presente invención se formulará de manera que una cantidad efectiva de compuesto de telurio bioactivo se combine con un soporte apropiado, a fin de facilitar la administración efectiva de la composición. La administración oral puede ser en forma de dosis sólida, es decir, una tableta con excipientes corrientes como lactosa, celulosa microcristalina y análogos.
- 20 Se ha visto que los compuestos de telurio útiles para la práctica de la presente invención se hidrolizan en presencia de agua. Estas composiciones hidrolizadas son activas *in vivo* e *in vitro*, aunque puedan descomponerse. Por este motivo se recomienda que las composiciones estén recién preparadas se administren oralmente en forma seca. Los compuestos deberían conservarse preferentemente en condiciones anhidras hasta justo antes de su uso.
- 25 Las dosis pueden titularse para cada paciente. La dosis del SAS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía en función de la formulación exacta, de la vía de administración, de las edades, pesos y estado de cada paciente o de la gravedad de la enfermedad.
- 30 En la administración sistémica, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de telurio aquí descritos puede variar por ejemplo, aproximadamente, de 0,01 mg/m²/día hasta 20,0 mg/m²/día, y por tanto puede ser, por ejemplo, de 0,01 mg/m²/día, 0,02 mg/m²/día, 0,03 mg/m²/día, 0,04 mg/m²/día, 0,05 mg/m²/día, 0,1 mg/m²/día, 1 mg/m²/día, 2 mg/m²/día, 3 mg/m²/día, 4 mg/m²/día, 5 mg/m²/día, 6 mg/m²/día, 7 mg/m²/día, 8 mg/m²/día, 9 mg/m²/día, 10 mg/m²/día, 15 mg/m²/día e incluso 20 mg/m²/día.
- 35 Para la administración parenteral la cantidad terapéuticamente efectiva es preferiblemente de 0,01 mg/m²/día y superior, y por tanto puede ser, por ejemplo, de 0,01 mg/m²/día, 0,05 mg/m²/día, 0,1 mg/m²/día, 0,2 mg/m²/día, 0,5 mg/m²/día, 0,6 mg/m²/día, 0,7 mg/m²/día, 0,8 mg/m²/día, 0,9 mg/m²/día, 1,0 mg/m²/día, 2,0 mg/m²/día, 3,0 mg/m²/día, 4,0 mg/m²/día, 5,0 mg/m²/día y hasta 20,0 mg/m²/día. Preferentemente, cuando la dosis parenteral se administra por vía intramuscular, intravenosa u otra distinta, es aproximadamente de 1 mg/m²/día hasta 10 mg/m²/día.
- 40 Si se administra a humanos, dependiendo de la edad y del peso del paciente tratado, los compuestos de la presente invención pueden darse oralmente a dosis diarias de aproximadamente 0,1 hasta 200 mg, sobre todo de 1 hasta 150 mg y preferiblemente en dosis divididas.
- 45 Los compuestos pueden administrarse por vía tópica, preferiblemente como una composición farmacéutica formulada para tal aplicación del modo detallado más adelante. Para administración tópica forman parte, preferiblemente a una concentración de un 0,02 hasta 50 por ciento en peso, de una formulación cuya base adecuada es un ungüento o una crema.
- 50 Según la gravedad y la capacidad de respuesta del estado en tratamiento, la dosis puede ser única o de varias administraciones durante algunos días hasta varias semanas, o hasta llegar a la curación o disminución del estado patológico.
- 55 Según este aspecto de la presente invención, el método también puede comprender la coadministración de otro agente activo, además de los compuestos de telurio arriba descritos. La coadministración puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del compuesto de telurio. El agente activo adicional se usa para proporcionar un efecto beneficioso añadido respecto de la dolencia tratada, de los estados relacionados con la dolencia u otros parámetros, tales como efectos psicológicos y profilácticos.
- 60 Por tanto, como ejemplos de agentes activos adicionales conforme a esta forma de ejecución de la presente invención cabe citar, sin limitación, uno o más o cualquier combinación de un agente antibiótico, un agente antidiabético, un agente antihiperglucémico, un agente antimicrobiano, un agente anti-obesidad, un agente anestésico, un antioxidante apropiado, un agente quimioterapéutico, un antidepresivo, un antihistamínico, una vitamina y una hormona.
- 65 Como ejemplos representativos de agentes antiinflamatorios no esteroideos utilizables en este contexto de la presente invención cabe mencionar, sin limitación, oxicams tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam y CP-14,304; salicilatos tales como aspirina, disalcid, benorilate, trilisato, safapryn, solprin, diflunisal y fendosal; derivados de ácido acético tales como diclofenac, fenclofenac, indometacina, sulindac, tolmetina, isoxepac, furofenac, tiopinac,

5 zidometacina, acematacina, fentiazac, zomepirac, clindanac, oxepinac, felbinac y ketorolac; fenamatos tales como los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, pirprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, mioprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y ácido tiaprofénico; pi-razoles tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona. También pueden usarse mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Como ejemplos representativos de agentes antiinflamatorios esteroideos cabe citar, sin limitación, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxitriamcinolona, alfa-metil-dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, di-25 clorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, fluclorolona acetónido, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, fluosinolona acetónido, fluocinonida, ésteres butílicos de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednideno (de fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, triamcinolona acetónido, cortisona, cortodoxona, flucetonido, fludrocortisona, diacetato de difluorosona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de diflurosona, fluradrenolona acetónido, medrisona, amcina-fel, amcinafida, betametasona y la mezcla equilibrada de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortolona, clescinolona, dchlorisona, difluprednato, flucloronida, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parame-20 tazona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona y mezclas de los mismos.

25 Como ejemplos no limitativos de fármacos anestésicos adecuados para usar en el contexto de la presente invención cabe citar las sales farmacéuticamente aceptables de lidocaína, bupivacaína, clorprocaina, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, ketamina, pramoxina y fenol.

Como ejemplos no limitativos de antioxidantes utilizables en el contexto de la presente invención cabe mencionar el ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, los ésteres de ascorbilo con ácidos grasos, derivados de ácido ascórbico (p. ej. ascorbil fosfato magnésico, ascorbil fosfato sódico, sorbato de ascorbilo), tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, los ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, el ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (comercialmente disponible bajo la marca Trolox®), el ácido gálico y sus alquilésteres, especialmente galato de propilo, el ácido úrico y sus sales y alquilésteres, el ácido sóblico y sus sales, ácido lipoico, aminas (p. ej. N,N-dietilhidroxilamina, aminoguanidina), compuestos de sulfhidrilo (p. ej. glutatió), el ácido dihidroxifumárico y sus sales, pidolato de licina, pilolato de arginina, ácido norhidroguayaratíco, bioflavonoides, curcumina, lisina, metionina, prolina, superóxido dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de piel/pepita de uva, melanina y extractos de romero.

Como ejemplos no limitativos de agentes antineoplásicos utilizables en el contexto de la presente invención cabe mencionar daunorrubicina, doxorubicina, idarubicina, amrubicina, pirarubicina, epirubicina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, vinblastina, vincristina, mitomicina C, 5-FU, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, colchicina, 40 topotecán, irinotecán, gemcitabina ciclosporina, verapamil, valsopdar, probenecid, MK571, GF120918, LY335979, bircodar, terfenadina, quinidina, pervilleine A y XR9576.

Como ejemplos no limitativos de antidepresivos utilizables en el contexto de la presente invención cabe citar los inhibidores de reabsorción de norepinefrina (“NRIs”), los inhibidores de reabsorción selectiva de serotonina (“SS-RIs”), los inhibidores de monoamino-oxidasa (MAOIs), los inhibidores de reabsorción de serotonina y noradrenalina (“NFIs”), los antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), los antagonistas del α -adrenorreceptor, los antagonistas del receptor NK1, el agonista, los antagonistas y los agonistas parciales del receptor 5-HT_{1A}, y antidepresivos atípicos, así como inhibidores de reabsorción de norepinefrina tales como, sin limitación, amitriptilina, desmetilamitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, imipramina-óxido, trimipramina; adinazolam, amiltriptilina óxido, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, amineptina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, fluacizina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, norcloplammina, noxiptilina, opipramol, perlápina, pizotilina, propizepina, quinupramina, reboxetina, tianeptina, e inhibidores de reabsorción de serotonina tales como, sin limitación, binedalina, m-cloropiperazina, citalopram, duloxetina, etoperidona, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, indeloxazina, milnacipran, nefazodona, oxaflazona, paroxetina, prolintano, ritanserina, sertralina, tandospirona, venlafaxina y zimeldina.

Como ejemplos no limitativos de vitaminas utilizables en el contexto de la presente invención cabe citar la vitamina A y sus derivados y análogos: retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína (conocidos colectivamente como retinoides); la vitamina E (tocoferol y sus derivados), la vitamina C (el ácido L-ascórbico y sus ésteres y otros derivados), la vitamina B₃ (niacinamida y sus derivados), los alfa-hidroxiácidos (tales como el glicólico, láctico, tartárico, málico, cítrico, etc.), y los beta-hidroxiácidos (tales como el salicílico y similares).

Como ejemplos no limitativos de antihistamínicos utilizables en el contexto de la presente invención cabe citar clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, prometazina, piperazinas, piperidinas, astemizol, loratadina y terfenadina.

Como hormonas utilizables en el contexto de la presente invención cabe citar por ejemplo los compuestos androgénicos y los compuestos de progestina.

Como ejemplos representativos de compuestos androgénicos cabe mencionar, sin limitación, metiltestosterona, androsterona, acetato de androsterona, propionato de androsterona, benzoato de androsterona, androsteronediol, androsteronediol-3-acetato, androsteronediol-17-acetato, androsteronediol-3-17-diacetato, androsteronediol-17-benzoato, androsteronedia, androstenediona, androstenediol, dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato sódico, dromostanolona, propionato de dromostanolona, etilestrenol, fluoximesterona, fenzpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, nandrolona ciclohexano-propionato, benzoato de nandrolona, nandrolona ciclohexanocarboxilato, androsteronediol-3-acetato-1-7-benzoato, oxandrolona, oximetolona, estanozolol, testosterona, decanoato de testosterona, 4-dihidrotestosterona, 5 α -dihidrotestosterona, testolactona, 17 α -metil-19-nortestosterona y ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos anteriores.

Como ejemplos representativos de compuestos de progestina cabe citar, sin limitación, desogestrel, didrogesterona, diacetato de etinodiol, medroxiprogesterona, levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, alilestrenol, 19-nortestosterona, linoestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestriena, dimetisterona, etisterona, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona acetato de megestrol, norgestimato, norgestrel, desogestrel, trimegestona, gestodeno, acetato de nomegestrol, progesterona, 5 α -pregnan-3 β ,20 α -diol sulfato, 5 α -pregnan-3 β ,20 β -diol sulfato, 5 α -pregnan-3 β -ol-20-ona, 16,5 α -pregnen-3 β -ol-20-ona, 4-pregnen-20 β -ol-3-ona-20-sulfato, acetoxipregnolona, acetato de anagestona, ciproterona, dihidrogestrona, acetato de flurogestona, gestadeno, acetato de hidroxiprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, megestrol, acetato de melengestrol, noretisterona y mezclas los mismos.

Los compuestos aquí descritos pueden emplearse en cualquiera de los métodos aquí descritos, bien *per se* o formando parte de una composición farmacéutica que además contenga un soporte farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elaborarse mediante procesos bien conocidos del estado técnico, p. ej. por mezclado convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, pulverización, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para usar conforme a la presente invención pueden formularse de manera convencional, empleando uno o varios soportes fisiológicamente aceptables, incluyendo excipientes y sustancias auxiliares, que faciliten el procesamiento de los ingredientes activos en preparados utilizables farmacéuticamente. La formulación idónea depende de la ruta de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar según los procedimientos establecidos en las patentes arriba señaladas. Los soportes farmacéuticamente apropiados son bien conocidos y están descritos en Remington 20^a Ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore (2000), capítulo 45, el cual se incorpora aquí como referencia.

Para la inyección, los ingredientes activos de la presente invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, como la solución de Hank, la solución de Ringer o un tampón de sal fisiológica.

Para la administración oral los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con soportes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el estado técnico. Estos soportes permiten formular los compuestos de la presente invención como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente. Los preparados farmacéuticos de uso oral pueden elaborarse con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando los gránulos, después de añadir sustancias auxiliares apropiadas, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, concretamente, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manita o sorbitol; preparaciones celulósicas tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; y/o polímeros fisiológicamente aceptables como polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden agregarse agentes desintegradores tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, como el alginato sódico.

Los núcleos de grageas van provistos de recubrimientos adecuados. A tal fin pueden usarse soluciones concentradas de azúcar que opcionalmente contienen goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietilenglicol, dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de las tabletas o grageas, para identificar o distinguir diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, lubricantes como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas los ingredientes activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además pueden agregarse estabilizadores. Todas las formulaciones de administración oral deben presentarse en dosis adecuadas para la ruta de administración elegida.

ES 2 312 012 T3

Para la administración bucal las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o rombos formulados de la manera convencional.

Para la administración por inhalación nasal, los ingredientes activos empleados conforme a la presente invención se suministran convenientemente como pulverizador de aerosol en envase a presión o como nebulizador mediante el uso de un propelente adecuado, p. ej. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol a presión la dosis unitaria se puede determinar mediante una válvula que suministre una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos, p. ej. de gelatina, para usar en un dispensador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base adecuada en polvo, tal como lactosa o almidón.

Los preparados aquí descritos pueden formularse para la administración parenteral, p. ej. por inyección de bolo o por infusión continua. Las formulaciones para inyectar se pueden presentar en forma de dosis unitarias, p. ej. en ampollas o en recipientes multidosis con un conservante añadido opcionalmente. Las composiciones pueden ser suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener aditivos de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas del preparado activo en forma hidrosoluble. Además pueden prepararse suspensiones de los ingredientes activos en base oleosa o acuosa, apropiadas para inyectar. Como disolventes o vehículos lipófilos son adecuados aceites grasos tales como el de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo, triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyectar pueden llevar sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente la suspensión también puede llevar estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los ingredientes activos, a fin de permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

Alternativamente el ingrediente activo puede presentarse en forma de polvo para ser reconstituido con un vehículo adecuado, p. ej. una solución acuosa estéril libre de pirógenos, antes del uso.

El preparado de la presente invención también se puede formular en composiciones tales como supositorios o enemas de retención, empleando p. ej. bases corrientes de supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos.

La cantidad que debe administrarse de una composición dependerá naturalmente del paciente tratado, de la gravedad de la afección, del modo de administración, del juicio del médico que la prescribe, etc.

Las composiciones que incluyen el preparado de la presente invención, formulado en un soporte farmacéuticamente compatible, también se pueden elaborar y envasar en un recipiente adecuado. Las composiciones se identifican preferentemente por impresión en o sobre el material de envasado, para usar en el tratamiento o prevención de un proceso neurodegenerativo relacionado con un traumatismo.

Las composiciones de la presente invención pueden estar envasadas o presentadas de cualquier manera conveniente. Por ejemplo, se pueden envasar en un tubo, en un frasco o en un recipiente a presión, empleando técnicas bien conocidas de los especialistas en la materia, como las establecidas en trabajos de referencia tales como Remington's Pharmaceutical Science 15^a Ed. Se prefiere que el envase esté construido de manera que se minimice el contacto de las composiciones no usadas con el ambiente, a fin de restringir su contaminación antes o después de abrir el envase.

Si se desea, las composiciones de la presente invención pueden suministrarse en un paquete o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria del ingrediente activo. El paquete puede incluir, por ejemplo, vidrio o lámina de plástico, como un envase tipo blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El paquete o dispositivo dispensador también puede ir provisto de un aviso adjunto al recipiente, según forma prescrita por una agencia gubernamental reguladora de la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que refleje por parte de la agencia la aprobación de la forma de las composiciones o su administración humana o veterinaria. Dicho aviso puede ser, por ejemplo, de etiquetaje aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para la prescripción de fármacos o de un anuncio de un producto aprobado.

Para una persona normalmente experimentada en la materia los objetivos adicionales, las ventajas y las características nuevas de la presente invención resultarán evidentes tras examinar los siguientes ejemplos, que no pretenden ser exclusivos. Además cada una de las diversas formas de ejecución y aspectos de la presente invención, tal como se han descrito anteriormente y como se reclaman más adelante en la sección de reclamaciones, encuentra apoyo experimental en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

A continuación se hace referencia a los siguientes ejemplos, que junto con las descripciones anteriores ilustran la presente invención de forma no restrictiva.

ES 2 312 012 T3

Ejemplo 1

Preparación del SAS - un ejemplo de compuesto de bis-telurio

5 Se preparó tetra-isopropóxido de telurio según el método establecido por Mehrota y otros, [J. Indian Chem. Soc., 1965, 42, 1].

10 Se disolvió ácido tartárico (0,3 gramos) en 3,0 ml de etanol secado por barrido con gas argón seco a través del frasco de reacción. Al ácido tartárico disuelto se agregaron 0,5 ml de tetra-isopropóxido de telurio en presencia de gas argón seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25°C) durante 24 horas y el compuesto resultante de la reacción del ácido tartárico con el tetra-isopropóxido de telurio se precipitó. Para separar el compuesto sólido se empleó la centrifugación, seguido de decantación. El compuesto se lavó con etanol seco y se secó al vacío (0,1 mm/Hg a 25°C durante 24 horas).

15 El punto de fusión (pf) fue de 220°C (s).

El análisis elemental del $C_{10}H_{10}O_3Te_2$ fue:

Calculado: C: 20,28%; H: 1,53%; Te: 43,08%.

20 Encontrado: C: 20,44%; H: 1,83%; Te: 44,51%.

La figura 1 muestra el espectro IR del producto obtenido.

25 1H -NMR (D_6 -DMSO): $\delta = 3,344$ (H_2O), 4,696 (SAS) ppm.

^{13}C -NMR (D_6 -DMSO): $\delta = 76,62$, 273,89 ppm.

^{125}Te -NMR (D_6 -DMSO): $\delta = 1463,06$ ppm.

30 Los datos cristalográficos del producto obtenido se indican en las tablas 1-3 siguientes y también en la figura 2.

Los parámetros posicionales de (041) Sigal P21 se indican en la tabla 1 siguiente.

35 Las distancias intramoleculares referentes a los átomos distintos del hidrógeno se muestran en la tabla 2 (desviación estándar indicada entre paréntesis hasta la cifra menos significativa).

40 Los ángulos de enlace intramoleculares referentes a los átomos distintos del hidrógeno (ángulos expresados en grados; desviación estándar indicada entre paréntesis hasta la cifra menos significativa) se muestran en la tabla 3.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 312 012 T3

TABLA 1

	átomo	x	y	z
5	Te(1)	0.1488(2)	0.200	0.4804(2)
	Te(2)	0.1897(2)	0.1891(2)	1.0213(2)
10	S(1)	0.070(1)	0.4002(5)	0.363(1)
	S(2)	0.375(2)	0.0239(7)	0.358(1)
	S(3)	-0.070(2)	0.0527(7)	1.129(1)
15	S(4)	0.561(1)	0.2384(6)	1.155(1)
	O(1)	0.335(2)	0.273(1)	0.529(2)
	O(1')	0.116(3)	0.300(1)	0.981(3)
20	O(2)	0.546(3)	0.283(1)	0.657(2)
	O(2')	-0.068(3)	0.370(2)	0.871(3)
	O(3)	0.256(2)	0.137(1)	0.620(2)
25	O(3')	0.034(2)	0.169(1)	0.878(2)
	O(4)	0.340(2)	0.221(1)	0.889(2)
	O(4')	0.048(2)	0.2634(9)	0.620(2)
30	O(5)	0.258(3)	0.078(1)	0.966(2)
	O(5')	-0.025(2)	0.126(1)	0.528(2)
	O(6)	0.428(3)	0.020(1)	0.829(2)
35	O(6')	-0.234(3)	0.118(1)	0.655(2)
	O(11)	0.047(2)	0.313(1)	0.328(2)
	O(21)	0.289(5)	0.089(2)	0.320(4)
40	O(31)	-0.050(3)	0.138(2)	1.163(3)
	O(41)	0.403(4)	0.245(2)	1.179(3)
	C(1)	0.434(4)	0.248(2)	0.620(3)
45	C(1')	-0.006(4)	0.308(2)	0.901(4)
	C(2)	0.404(4)	0.168(2)	0.672(3)
	C(2')	-0.055(4)	0.229(2)	0.832(3)
	C(3)	0.420(3)	0.160(1)	0.821(3)
50	C(3')	-0.084(3)	0.233(2)	0.679(3)
	C(4)	0.373(4)	0.078(2)	0.880(4)
	C(4')	-0.124(3)	0.151(1)	0.616(3)
55	C(11)	-0.044(4)	0.452(2)	0.232(4)
	C(12)	0.251(5)	0.422(2)	0.308(4)
	C(21)	0.399(5)	-0.038(2)	0.209(4)
	C(22)	0.350(8)	-0.048(5)	0.461(8)
60	C(31)	-0.128(5)	0.004(2)	1.290(4)
	C(32)	-0.228(6)	0.042(3)	1.019(5)
	C(41)	0.655(4)	0.245(2)	1.334(5)
65	C(42)	0.625(5)	0.323(3)	1.082(5)
	H(2)	0.479	0.135	0.635
	H(2')	-0.151	0.218	0.868
	H(3)	0.525	0.166	0.847
	H(3')	-0.167	0.268	0.659

ES 2 312 012 T3

TABLA 2

	átomo	átomo	distancia (Å)	átomo	átomo	distancia (Å)
5	Te(1)	O(1)	2.09(2)	S(4)	C(42)	1.70(5)
	Te(1)	O(3)	1.91(2)	O(1)	C(1)	1.27(3)
	Te(1)	O(4')	1.96(2)	O(1')	C(1')	1.29(3)
10	Te(1)	O(5')	2.05(2)	O(2)	C(1)	1.18(3)
	Te(2)	O(1')	2.01(2)	O(2')	C(1')	1.21(4)
	Te(2)	O(3')	1.91(2)	O(3)	C(2)	1.47(4)
15	Te(2)	O(4)	1.95(2)	O(3')	C(2')	1.34(3)
	Te(2)	O(5)	2.05(2)	O(4)	C(3)	1.43(3)
	S(1)	O(11)	1.53(2)	O(4')	C(3')	1.41(3)
20	S(1)	C(11)	1.79(4)	O(5)	C(4)	1.33(4)
	S(1)	C(12)	1.74(4)	O(5')	C(4')	1.31(4)
	S(2)	O(21)	1.38(4)	O(6)	C(4)	1.21(4)
	S(2)	C(21)	1.79(4)	O(6')	C(4')	1.19(3)
25	S(2)	C(22)	1.58(8)	C(1)	C(2)	1.48(4)
	S(3)	O(31)	1.49(3)	C(1')	C(2')	1.54(4)
	S(3)	C(31)	1.83(4)	C(2)	C(3)	1.42(4)
30	S(3)	C(32)	1.71(5)	C(2')	C(3')	1.47(4)
	S(4)	O(41)	1.43(3)	C(3)	C(4)	1.55(4)
	S(4)	C(41)	1.85(4)	C(3')	C(4')	1.54(3)

35

TABLA 3

	átomo	átomo	átomo	ángulo	átomo	átomo	átomo	ángulo
40	O(1)	Te(1)	O(3)	80.2(7)	Te(1)	O(3)	C(2)	115(2)
	O(1)	Te(1)	O(4')	84.3(7)	Te(2)	O(3')	C(2')	118(2)
	O(1)	Te(1)	O(5')	154.4(8)	Te(2)	O(4)	C(3)	117(1)
45	O(3)	Te(1)	O(4')	93.6(7)	Te(1)	O(4')	C(3')	119(1)
	O(3)	Te(1)	O(5')	81.3(8)	Te(2)	O(5)	C(4)	113(2)
	O(4')	Te(1)	O(5')	79.4(8)	Te(1)	O(5')	C(4')	118(2)
50	O(1')	Te(2)	O(3')	79.7(8)	O(1)	C(1)	O(2)	125(3)
	O(1')	Te(2)	O(4)	80.7(9)	O(1)	C(1)	C(2)	114(3)
	O(1')	Te(2)	O(5)	154.1(9)	O(2)	C(1)	C(2)	121(3)
55	O(3')	Te(2)	O(4)	94.3(8)	O(1')	C(1)	O(2')	126(3)
	O(3')	Te(2)	O(5)	82.0(8)	O(1')	C(1')	C(2')	111(3)
	O(4)	Te(2)	O(5)	82.6(8)	O(2')	C(1')	C(2')	123(3)
60	O(11)	S(1)	C(11)	106(2)	O(3)	C(2)	C(1)	113(3)
	O(11)	S(1)	C(12)	105(2)	O(3)	C(2)	C(3)	110(3)
	O(11)	S(1)	C(12)	100(2)	C(1)	C(2)	C(3)	115(2)
65	O(21)	S(2)	C(21)	110(2)	O(3')	C(2')	C(1')	112(2)
	O(21)	S(2)	C(22)	133(4)	O(3')	C(2')	C(3')	115(3)
	C(21)	S(2)	C(22)	94(3)	C(1')	C(2')	C(3')	115(3)
	O(31)	S(3)	C(31)	107(2)	O(4)	C(3)	C(2)	110(2)
	O(31)	S(3)	C(32)	109(2)	O(4)	C(3)	C(4)	110(3)

ES 2 312 012 T3

TABLA 3 (continuación)

	átomo	átomo	átomo	ángulo	átomo	átomo	átomo	ángulo
5	C(31)	S(3)	C(32)	102(2)	C(2)	C(3)	C(4)	116(3)
	O(41)	S(4)	C(41)	104(2)	O(4')	C(3')	C(2')	108.2
	O(41)	S(4)	C(42)	110(2)	O(4')	C(3')	C(4')	111(2)
	O(41)	S(4)	C(42)	100(2)	C(2')	C(3')	C(4')	112(2)
	Te(1)	O(1)	C(1)	117(2)	O(5)	C(4)	O(6)	125(3)
	Te(2)	O(1')	C(1')	118(2)	O(5)	C(4)	C(3)	116(3)
15		O(6)	C(4)	C(3)	118.4			
		O(5')	C(4')	O(6')	128(3)			
		O(5')	C(4')	C(3')	113(3)			
		O(6')	G(4')	C(3')	118(3)			
20								

25 El código que designa el átomo (ADC) especifica la posición de un átomo en un cristal. El número de 5 dígitos indicado en la tabla está compuesto de tres números de un dígito y un número de dos dígitos: TA (1^{er} dígito) + TB (2^o dígito) + TC (3^{er} dígito) + SN (4^o y 5^o dígitos). TA, TB y TC son los dígitos de traslación de la red cristalina a lo largo de las aristas a, b y c de la celda. Un dígito de traslación de 5 indica la celda unitaria original. TA = 4 indica una traslación de una longitud de celda unitaria a lo largo del eje a, de 1 hasta 9, y por tanto (+/-) puede representar 4 traslaciones de la red desde el origen (TA = 5, TB = 5, TC = 5).

30 El SN u operador de simetría se refiere al número del operador de simetría empleado para generar las coordenadas del átomo objeto. Abajo se indica una lista de operadores de simetría relevantes para esta estructura.

35 Para un determinado contacto intermolecular, el primer átomo (átomo original) está situado en la celda unitaria original (TA = 5, TB = 5, TC = 5) y su posición puede generarse empleando el operador de identidad (SN = 1). Así, el ADC para un átomo original es siempre ADC = 55501. La posición del segundo átomo (átomo objeto) puede generarse empleando el ADC y las coordenadas de este átomo en la tabla de parámetros. Por ejemplo, un ADC de 47502 se refiere al átomo objeto movido mediante el operador dos y luego desplazado -1 traslaciones celulares a lo largo del eje a, +2 traslaciones celulares a lo largo del eje b y 0 traslaciones celulares a lo largo del eje c.

40 Un ADC de 1 indica un contacto intermolecular entre dos fragmentos (es decir, catión y anión) que radica en la misma unidad asimétrica.

45 Operadores de simetría

$$(1) \quad +X, +Y, +Z \qquad (2) \quad -X, 1/2 +Y, -Z$$

50 Ejemplo 2

Inhibición del enzima convertidor de caspasa-1/interleucina-β

55 *Células:* se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humana, procedente de donantes sanos seleccionados aleatoriamente, mediante centrifugación por densidad de gradiante Ficoll-Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ). Las PBMC se ajustaron a 2.5×10^6 células/ml y se cultivaron en medio enriquecido con RPMI 1640 (Biological industries, Kibbutz Beit Haemek, Israel) con 10% de suero fetal bovino (PCS) (Biological industries) a 37°C y 7% de CO₂.

60 *Reactivos:* se utilizaron los siguientes antígenos bacterianos, anticuerpos y péptidos: cepa Cowan de *Staphylococcus aureus* inactivada por calor (SAC 10³ v/v; Calbiochem, Bad Homburg, Alemania); lipopolisacáridos (LPS 40-60 ng/ml, *in vitro*) y (0,5 mg/ratón, *in vivo*); *Salmonella Enteritidis* (Sigma Aldrich, Rehovot, Israel); rCaspasa-1 e inhibidor específico (Ac-YVAD-CHO) (Biomol and International Industries L.P. Canadá); substrato colorimétrico de caspasa-1 (AC-YVAD-pNA) (Alexis Biochemicals, Inc. San Diego, Calif). El compuesto del ejemplo 1 fue suministrado por el Departamento de Química de la Universidad Bar Ilan, en una solución de PBS, pH 7,4 (ejemplo 10 de la patente U.S. 4,764,461) y se mantuvo a 4°C.

ES 2 312 012 T3

Estudios in vitro: primero se trataron las células con varias concentraciones del compuesto del ejemplo 1 (SAS) y al cabo de 1 hora se añadió el SAC. A las 24 horas se recogieron los sobrenadantes y se evaluó su contenido en citocinas. La viabilidad al final de estos ensayos, valorada mediante el método de exclusión con azul de tripano, se encontró siempre superior al 95%.

- 5 El DTT (ditiotreitol), que se halla en la solución enzimática comercial, interactúa con el compuesto del ejemplo 1 y por lo tanto interferiría en los estudios de inhibición. Así pues era necesario eliminar el DTT de la solución enzimática antes del ensayo. Se llevó a cabo una cromatografía de gel a 4°C, cargando 50 µl de solución comercial de rCaspasa-1 activada en una columna Sephadex G-15 de 1x15 cm (Pharmacia) preequilibrada con tampón de ensayo que contenía 10 Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, 0,1% de CHAPS, EDTA 1 mM, 10% de glicerina, a un pH de 7,4; el enzima se eluyó con el mismo tampón (DESGASIFICADO) a 0,5 ml/min y se recogieron fracciones de 500 µl. La reacción enzima-substrato se midió continuamente a intervalos de 1 minuto durante un tiempo total de 1 hora a 30°C y se leyó a 405 nm. El volumen total de la reacción fue de 100 µl y contenía: 50 µl de rCaspasa-1 (0,8 U/µl), 25 µl de substrato colorímetro (AC-YVAD-pNA, 200 µM) y 25 µl del compuesto del ejemplo 1 a diferentes concentraciones (2,550 15 µM, 5 µM, 10 µM) en tampón de ensayo. Los resultados se muestran en la figura 3.

Análisis estadístico: los datos se presentan como media + error estándar. Para comparar las medias de los diversos grupos se usó el test t de pares de valores.

20 Ejemplo 3

Efecto inhibidor del SAS en los niveles extracelulares de secreción de IL-18 e IL-1β activa por PMBC, inducida mediante SAC

- 25 El compuesto descrito en el ejemplo 1 (SAS) se introdujo en el medio 1 hora antes de la estimulación con SAC. La concentración óptima de SAC para estimular la secreción de citocinas fue de 10^{-3} V/V (datos no indicados).

30 Se trataron células PBMC ($2,5 \times 10^6$ células/ml) con distintas concentraciones del compuesto de telurio del ejemplo 1 y al cabo de 1 hora se estimularon con SAC (10^{-3} V/V). Se vio que el SAS reducía los niveles de las secreciones de IL-18 (figura 4) e IL-1 β (figura 5) inducidas por SAC. Los resultados indicados en las figuras 4 y 5 representan las medias ± el error estándar de tres experimentos. **p<0,05 reducción frente a SAC; *p<0,01 reducción frente a SAC.

Ejemplo 4

35 Prevención del aumento de peso mediante SAS

Se realizaron experimentos con animales conforme a los protocolos aprobados por las instituciones y por el comité institucional de protección y uso de animales.

- 40 Se inyectó SAS (10 µg/ml in PBS) por vía intraperitoneal (ip) a ratones ob/ob hembra de 7 semanas de edad, cada dos días. A los animales de control se les inyectó PBS cada dos días. El peso se controló diariamente.

Se comprobó que en los ratones tratados con SAS se evitaba el incremento de peso.

- 45 Otros resultados, mostrados en la figura 6, demuestran el efecto del compuesto del ejemplo 1 sobre la reducción/prevención del aumento de peso de los ratones, en comparación con los ratones no tratados y alimentados con la misma dieta estándar.

Ejemplo 5

50 Efecto del SAS en el tratamiento de la alopecia

Un paciente que sufre alopecia se aplica dos veces al día un espray que contiene 0,017% de SAS en 20% de propilenglicol, 20% de agua y 60% de etanol. Los resultados se controlan al comienzo del estudio, al cabo de 1 mes, 55 al cabo de unos 3 meses y después de unos 6 meses. La densidad capilar, la densidad del pelo terminal y la densidad del pelo velloso se analizan con el sistema de archivo de imágenes Dating® Image DB y el programa TichoScan.

Ejemplo 6

60 Efecto del SAS en la producción de IL-12 por monocitos humanos

Durante 24 horas se incuban con SAS (0,87-3,5 µg/ml de PBS) o lipopolisacáridos de *E. coli* (LPS) (1 ng/ml de PBS; Sigma) células mononucleares adherentes de sangre periférica (PBMCs) procedente de un donante sano negativo a la prueba de la tuberculina. Al cabo de 28 horas se recogen los sobrenadantes celulares para analizar la producción de IL-12. Los sobrenadantes celulares se comprueban mediante los kits (R&D Systems) de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) disponibles comercialmente. Se ensaya mediante un kit ELISA (endógeno) el contenido de IL-12 p40 en los sobrenadantes.

ES 2 312 012 T3

Ejemplo 7

Efectos del SAS en la producción de IL-12 p40 por células dendríticas procedentes de tuétano de ratones

- 5 Se preparan células dendríticas (DC) derivadas de tuétano de ratones, cultivando células de tuétano del fémur y tibia de ratones en medio RPMI suplementado con 10% de sobrenadante procedente de una línea celular secretora del factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos.
- 10 A los 7 días de cultivo se recogen las células, se lavan y se resuspenden en medio RPMI. Se cultivan células DC (10⁶ células/ml) con SAS (0,87-17,5 µg/ml) o con CpG. Se recogen los sobrenadantes a las 24 horas para analizar la producción de IL-12 p40. Los sobrenadantes celulares se comprueban con kits ELISA (R&D Systems) comercialmente disponibles.

15 Ejemplo 8

Efectos del SAS en las respuestas

- 20 Se obtuvo suero de ratones inmunizados con hemocianina despirogenizada de lapa californiana (KLH) (5 µg, Calbiochem, La Jolla, Calif.); o con KLH más motivos de CpG que contienen oligonucleótidos estabilizados por fósforotioato (CpG-ODN) (5'-GCTAGACGTAGCGT-S'), sintetizado por Sigma-Genosys Ltd., Cambridge, Reino Unido; o con KLH, más CpG, más SAS (17,5 µg/ml de PBS); o con PBS de Dulbecco (Sigma, Poole, Reino Unido) en un volumen final de 50 µl.
- 25 A los 7 días de la primera o la segunda inmunización se sacrifican los ratones por dislocación cervical y se recoge suero y nodos linfáticos poplíteos en presencia o ausencia de SAS (17,5 µg/ml). Los títulos de IgG1 e IgG2a específicos de KLH en el suero de ratones inmunizados se determinan mediante ELISA y se analizan para detectar la presencia de las subclases de anticuerpos IgG1 e IgG2a.

30 Ejemplo 9

Evaluación de los efectos neuroprotectores del SAS

- 35 Para valorar los efectos neuroprotectores del SAS se mantienen células PC 12 en un medio de Eagle modificado con Dulbecco y suplementado con 8% de suero equino inactivado por calor, 8% de suero fetal bovino inactivado por calor, glutamina (5 mM) y 50 µg/ml de gentamicina a 37°C.
- 40 Las células PC 12 se lavan en medio exento de suero, se resuspenden a 1-5 x 10⁶ células/ml. Tras 24 horas de incubación en cultivo a 37°C, las células se suplementan con 3 ml de medio (RPMI 1640 con 10% de FCS, 2% de glutamina y 1 mg/ml de G418 (Life Technologies, Inc.). Despues de 24 horas más, se resuspenden y se mantienen en el medio de selección. Tras 3-4 semanas en medio selectivo, las células transfectadas se analizan vía Western blot. Los resultados están expresados como porcentaje de p21 respecto al control negativo (sin ningún fármaco).

45 Luego el gen ras Asn-17 se clona en un vector de expresión mamífero. La transfección de las células PC 12 con el plásmido de ADN se efectúa usando la técnica de precipitación con fosfato cálcico.

50 Los extractos de células PC 12 (20 µg/carril de proteína) hervidos en condiciones reductoras se someten a electroforesis en geles de poliacrilamida del 7,5 y 12,5% y se electrotransfieren a membranas de nitrocelulosa. La membrana se bloquea durante una hora con 10% de leche en polvo en solución salina de Tween 20 al 0,2% tamponada con Tris y después se incuba con los anticuerpos de detección específicos. Las proteínas inmunorreactivas se detectan con anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rábano (Amersham, Arlington Heights, IL) y un reactivo quimioluminiscente. Para los estudios de inmunoprecipitación, los complejos inmunes se precipitan con Proteína A-Sefarosa (Pharmacia) y tras la electroforesis se analizan con anticuerpos anti-fosfoserina o anti-fosfotirosina.

55 Las JNK y ERK endógenas se inmunoprecipitan de los lisados celulares con anticuerpos específicos y sus actividades se miden usando P³² ATP y glutatión s-transferasa (GST)-e-jun o proteína básica de mielina (MPB), respectivamente, como substrato. Las muestras se someten a electroforesis en geles de SDS-poliacrilamida y se analizan en un "PhosphorImager".

60

Ejemplo 10

Activación de las GTPasas de la superfamilia Ras

65 El efecto del SAS señalizando vías controladas por GTPasas de la superfamilia Ras se examina mediante el análisis paralelo de la activación de las GTPasas de la superfamilia Ras y sus efectores. Los principales métodos empleados para estudiar la activación de distintas GTPasas de la superfamilia Ras son: (a) ensayo "pull down" de GTPasas acti-

ES 2 312 012 T3

vadas de la superfamilia Ras procedentes de lisados celulares, mediante la fijación del efecto purificado recombinante específico de los dominios de GTPasa que se unen a la forma activa GTP. Tras el “pull down” de las GTPasas activadas, las proteínas se detectan y cuantifican por Western blot; (b) activación de efectores de GTPasas, tales como Raf o RAC, mediante ensayos de “gen reporter”; y (c) ensayos de kinasa de inmunoprecipitación directa.

5

Ejemplo 11

Detección de apoptosis

10

El porcentaje de células que experimentan apoptosis se determina cuantitativamente mediante un kit de detección de apoptosis - basado en la capacidad de dichas células para fijar anexina V y excluir yoduro - y también mediante un kit de detección celular *in situ* que incluye marcaje HTC y TUNEL.

15

Ejemplo 12

Distribución del ciclo celular

20

Se realizaron estudios de distribución del ciclo celular del modo anteriormente descrito. Las células se tripsinizan y se suspenden durante 10 minutos, a temperatura ambiente, a 1.106/ml de tampón que lleva 1 mg/ml de ARNsa, 1% de NP-40, 10 µg/ml de yoduro de propidio y 0,1% de citrato sódico. La fluorescencia del yoduro de propidio se mide con un citómetro de flujo FACStar plus equipado con un láser de argón refrigerado por aire, que suministra 15 mW de luz a 488 nM. La fluorescencia roja de 1.104 células de cada muestra se recoge a través de un filtro pasabanda.

25

Ejemplo 13

Evaluación del uso terapéutico del SAS mediante el modelo de lesión de médula espinal en ratas

30

Se dividen veinte ratas en 4 grupos de tratamiento (control, SAS 15; 20; 30 µg). Se provoca experimentalmente una lesión de la médula espinal (SCI) utilizando modelos de contusión por caída de peso que producen defectos de locomoción importantes, incluyendo falta de coordinación y de estabilidad troncal. El SAS se aplicó tópicamente en la zona dañada y las ratas se trajeron durante 21 días con SAS administrado i.v. Al cabo de una semana de la SCI y a los 14 y 21 días se evaluó la recuperación según la puntuación de la escala locomotora de Basso, Beattie y Bresnahan (BBB).

40

45

50

55

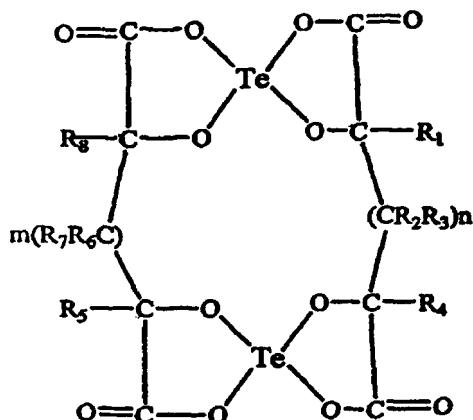
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de telurio de la fórmula general I:

5



10

15

20

25

Fórmula I

donde:

m y n, independientemente entre sí, son números enteros de 0 hasta 3; y

30

cada uno de los R₁-R₈ está independientemente escogido del grupo constituido por hidrógeno, hidroxialquilo, hidroxilo, tiohidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, haloalquilo, carboxilo, carbonilo, alquilcarbonilalquilo, carboxialquilo, acilo, amido, ciano, N-monoalquilamidoalquilo, N,N-dialquil-amidoalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, carbamilo, cicloalquilo, heteroalíclico, sulfonilo, sulfimilo, sulfato, amino, arilo, heteroarilo, fosfato, fosfonato y sulfonamido.

35

2. El compuesto de la reivindicación 1 en que n y m son 0 cada uno.

40

3. El compuesto de la reivindicación 2 en que R₁, R₄, R₅ y R₈ son cada uno hidrógeno.

45

4. Uso del compuesto de la reivindicación 1 como fármaco.

5. Uso del compuesto de la reivindicación 1 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado en que resulta beneficiosa la inhibición del enzima convertidor de la interleucina-1β.

50

6. Uso según la reivindicación 5 en que dicho estado está seleccionado del grupo formado por una enfermedad mediada por IL-1, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad isquémica, una enfermedad ósea destructiva, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad asociada con muerte celular, una enfermedad por exceso de ingesta de alcohol en la dieta, alteraciones retinales, uveítis, peritonitis inflamatoria, osteoartritis, pancreatitis, asma, glomérulonefritis, diabetes, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, dermatitis atópica, cicatrización, reacción del injerto contra el huésped, rechazo al trasplante del órgano, apoptosis en órganos después de quemaduras, osteoporosis, leucemia y alteraciones relacionadas, síndrome mielodisplásico, alteración ósea relacionada con mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, choque hemorrágico, sepsis, quemaduras, shigelosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedades de priones, epilepsia, cardiopatía aguda y crónica, infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo, aterosclerosis, injerto en bypass de arteria coronaria, atrofia muscular espinal, encefalitis relacionada con VIH, envejecimiento, lesión neurológica por apoplejía, daño cerebral traumático, lesión de la médula espinal, fiebre amarilla, fiebre del dengue, encefalitis japonesa, enfermedad hepática, enfermedad renal, enfermedad policística del riñón, ulceración gástrica y duodenal asociada al *H. pylori*, infección por VIH, tuberculosis, inmunoterapia para el tratamiento de varias formas de cáncer, fallo de órganos, meningitis, obesidad y enfermedades relacionadas, diabetes, hiperglucemia, hiperinsulinemia y complicaciones relacionadas con injertos en bypass de arteria coronaria.

55

60

65

7. Uso según la reivindicación 6 en que dicha enfermedad inflamatoria está seleccionada del grupo formado por choque séptico, septicemia, síndrome del distrés respiratorio del adulto, artritis, colangitis, colitis, encefalitis, hepatitis, pancreatitis y daño por reperfusión.

ES 2 312 012 T3

8. Uso según la reivindicación 6 en que dicha enfermedad isquémica está elegida del grupo formado por isquemia cerebral, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, apoplejía, enfermedad renal isquémica, una enfermedad de base inmune e hipersensibilidad.

5 9. Uso según la reivindicación 6 en que dicha enfermedad neurodegenerativa está elegida del grupo formado por esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral primaria.

10 10. Uso según la reivindicación 9 en que dicha enfermedad neurodegenerativa está causada por un traumatismo.

11 11. Uso según la reivindicación 10 en que dicho traumatismo incluye la lesión de la médula espinal.

12. Uso según la reivindicación 6 en que dicha enfermedad autoinmune está seleccionada del grupo formado por psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus dependiente de insulina, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoin-
15 mune, trombocitopenia, hepatitis crónica activa, miastenia gravis y esclerosis múltiple.

13. Uso del compuesto de la reivindicación 1 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad y trastornos relacionados.

20 14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5 a 13, en que al menos dicho compuesto de telurio forma parte de una composición farmacéutica, la cual contiene además un soporte farmacéuticamente aceptable.

15 15. Uso según la reivindicación 14 en que dicha composición farmacéutica contiene otro agente activo adicional.

25 16. Uso según la reivindicación 15 en que dicho agente activo adicional está escogido del grupo formado por un agente antibiótico, un agente antidiabético, un agente antihiperglucémico, un agente antimicrobiano, un agente antiox-
26 besidad, un agente anestésico, un antioxidante, un agente quimiotera-péutico, un antidepresivo, un antihistamínico, una vitamina y una hormona.

30

35

40

45

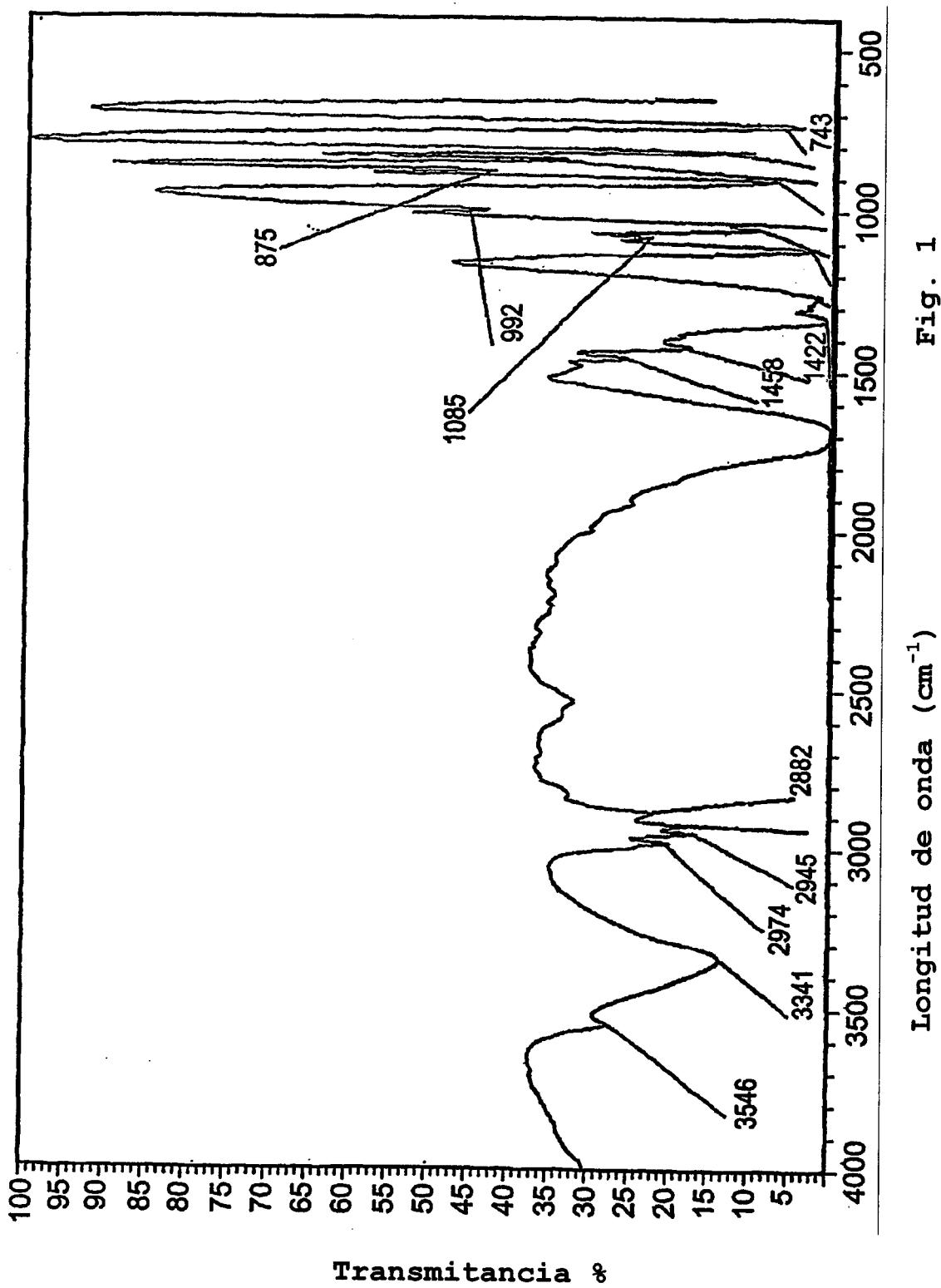
50

55

60

65

ES 2 312 012 T3



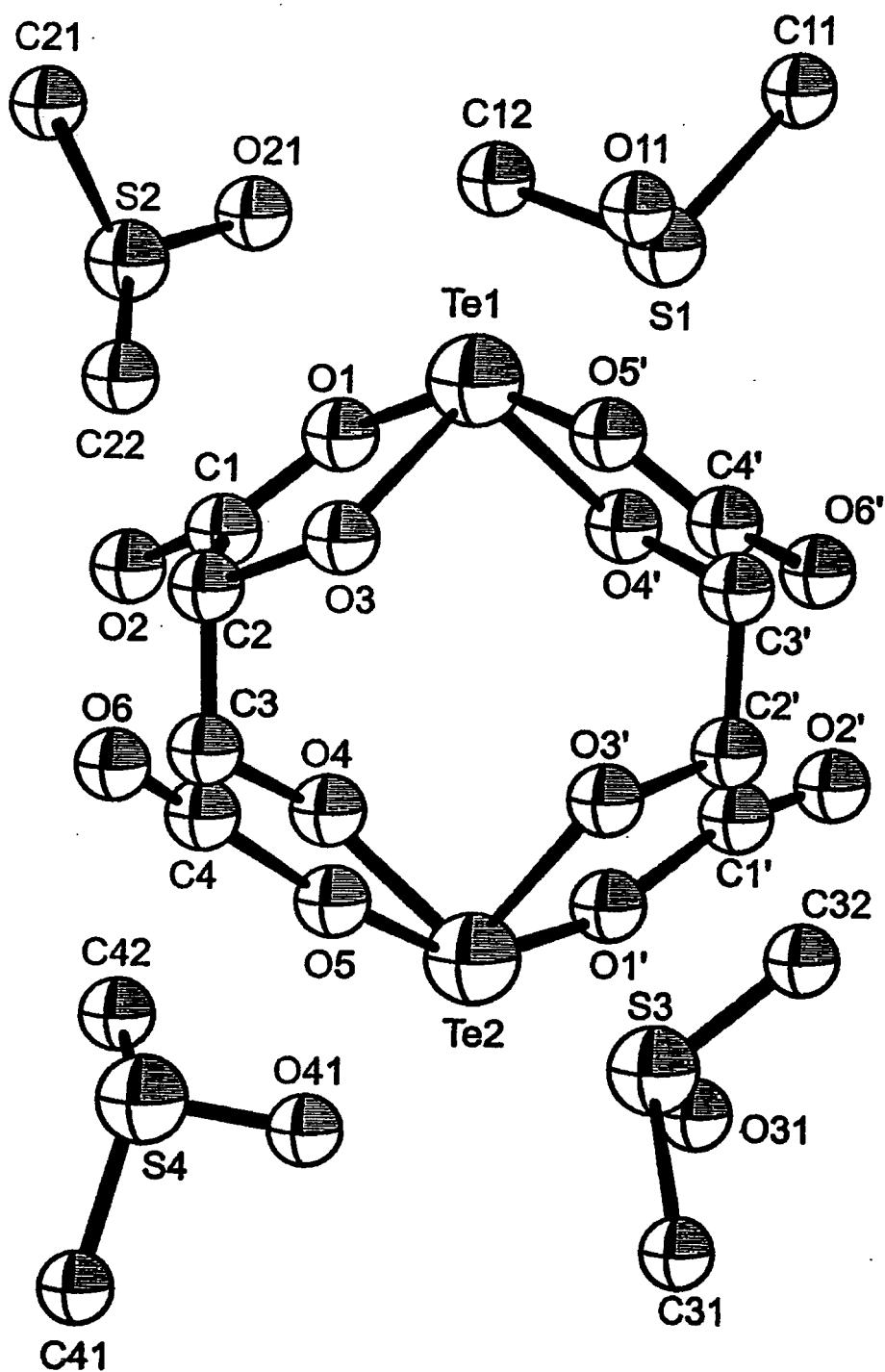
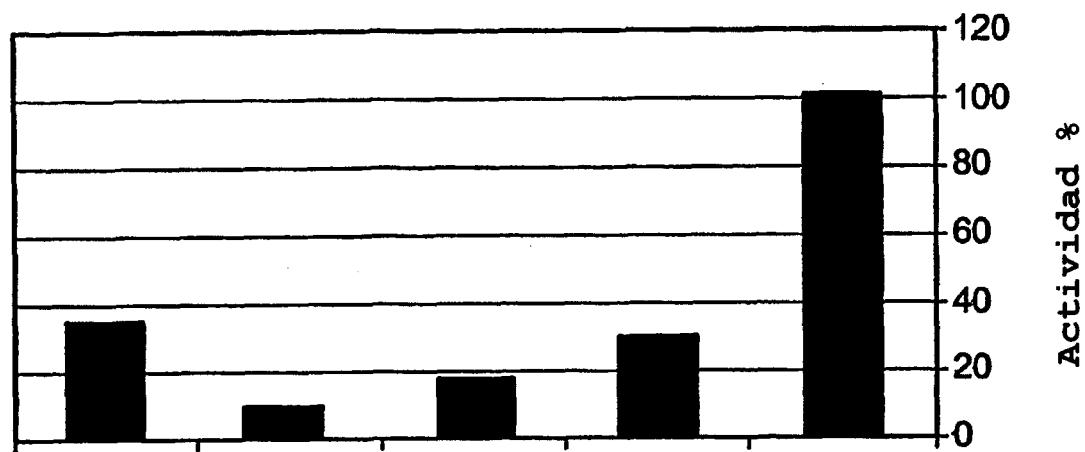


Fig. 2



Ac- 30 µg/ml 15 µg/ml 7,5 µg/ml Control
YVAD- Compuesto Compuesto Compuesto
pNA del ej. 1 del ej. 1 del ej. 1

Fig. 3

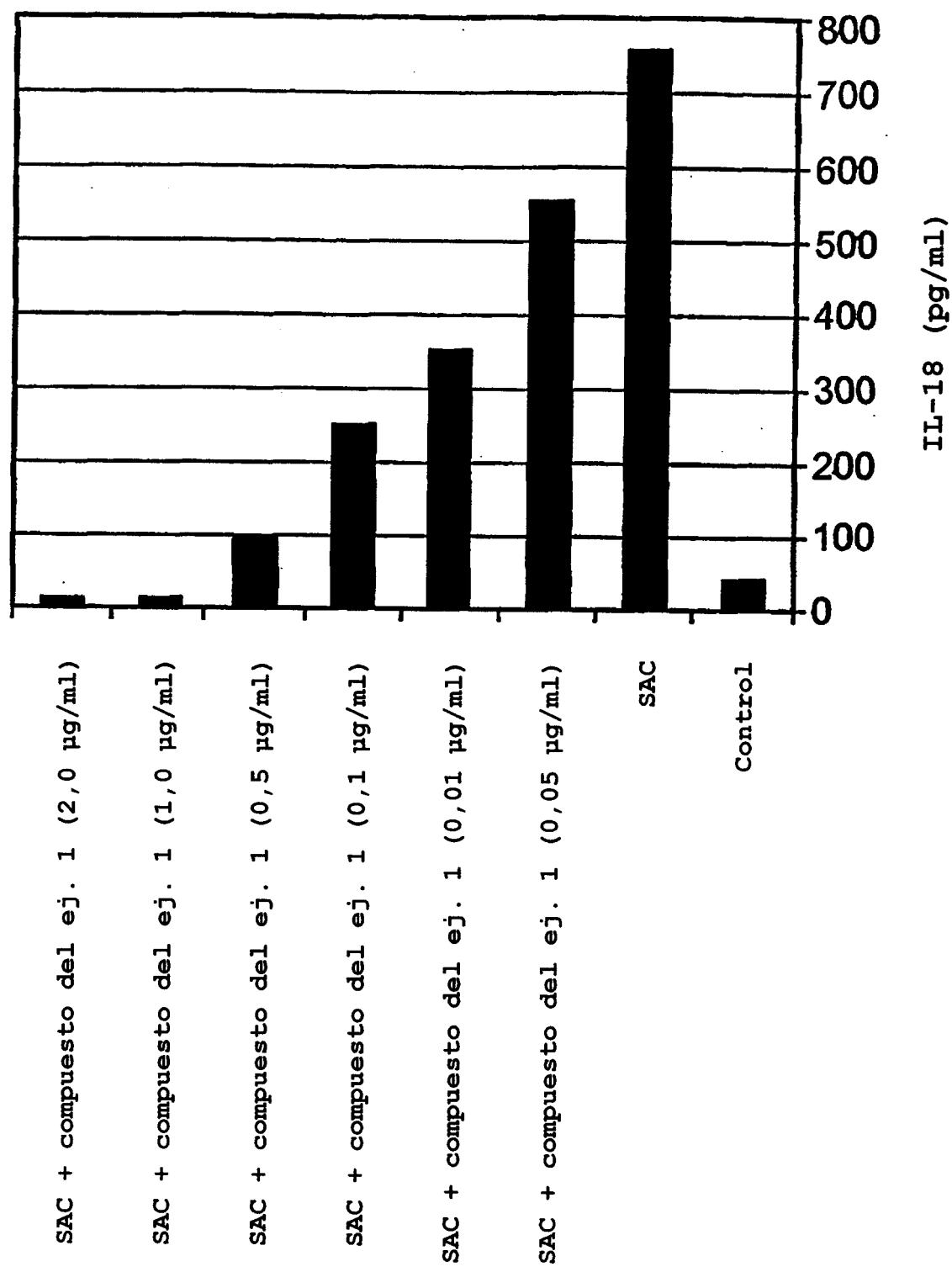


Fig. 4

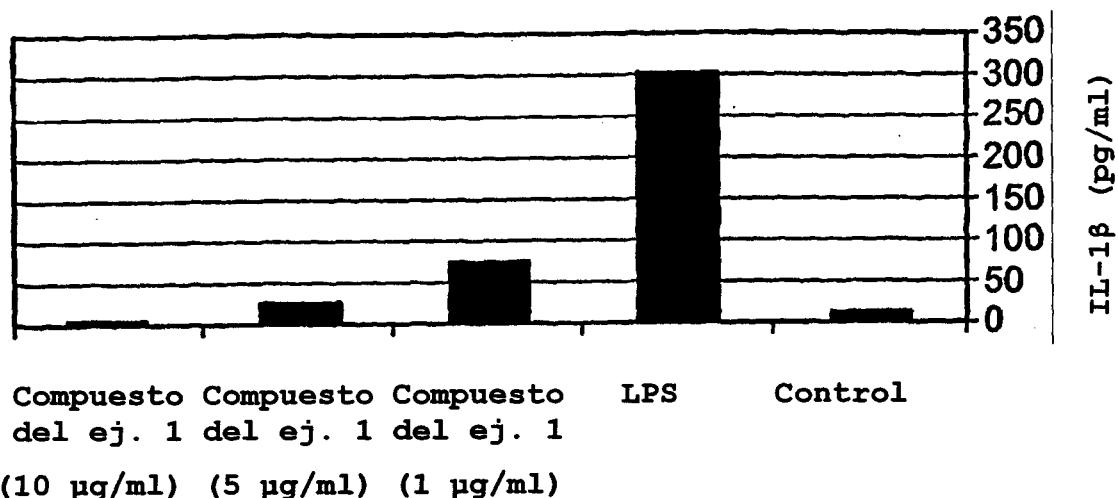


Fig. 5

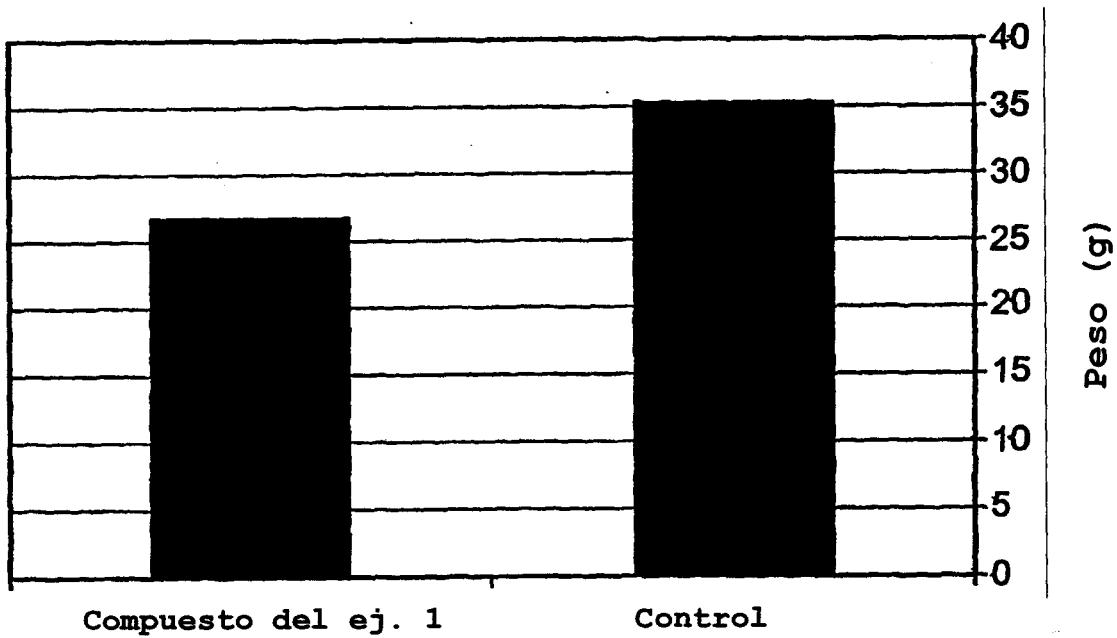


Fig. 6