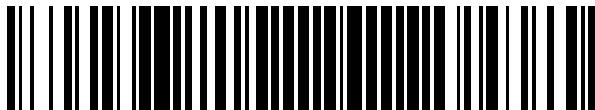


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 823 237**

(51) Int. Cl.:

C07D 311/30 (2006.01)
C07D 311/28 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 311/38 (2006.01)
C07D 311/36 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2013 E 18155705 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020 EP 3369730**

(54) Título: **Derivados de 7,8-dihidroxiflavona y de flavona 7,8-sustituida, composiciones y métodos relacionados con los mismos**

(30) Prioridad:

05.11.2012 US 201261722339 P
12.07.2013 US 201361845399 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2021

(73) Titular/es:

EMORY UNIVERSITY (100.0%)
Office of Technology Transfer, 1599 Clifton Road,
NE 4th Floor
Atlanta, GA 30322, US

(72) Inventor/es:

YE, KEQIANG

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 823 237 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 7,8-dihidroxiflavona y de flavona 7,8-sustituida, composiciones y métodos relacionados con los mismos

- 5 La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo la subvención No. RO1DC010204 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

Campo

- 10 En ciertas realizaciones, la descripción se refiere a derivados de 7,8-dihidroxiflavona y de flavona 7,8-sustituida, tales como los descritos mediante la fórmula proporcionada en este documento, composiciones farmacéuticas, y usos relacionados con los mismos. En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos descritos en la presente invención para usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad de BDNF y TrkB, tales como trastornos psiquiátricos, depresión, trastorno de estrés postraumático, y trastornos del espectro autista, accidente cerebrovascular, síndrome de Rett, enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, se contempla que los derivados de flavona 7,8-sustituida descritos en la presente invención son profármacos de 7,8-dihidroxiflavona y sus análogos.
- 15

- 20 Antecedentes

Las neurotrofinas son factores del crecimiento que regulan el desarrollo y el mantenimiento del sistema nervioso periférico y central. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés brain-derived neurotrophic factor) es un miembro de la familia de las neurotrofinas, que incluye el factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés nerve growth factor), NT-3 y NT-4/5. La unión del BDNF a su receptor cognado, TrkB, activa su dimerización a través de cambios conformacionales y autofosforilación de residuos de tirosina, dando como resultado la activación de las tres vías principales de señalización - la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK, del inglés Mitogen-Activated Protein Kinases), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y fosfolipasa C-γ1 (PLC-γ1). Diversos estudios han mostrado vínculos entre el BDNF y el TrkB con afecciones tales como depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett y demencia, así como también anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Véase Dwivedi, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2009, 5: 433-49; Xiu et al., *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2009, 33(8):1508-12; Maina et al., *Journal of Affective Disorders*, 2010, 122(1-2): 174-8; Zuccato et al., *Nature Reviews Neurology*, 2009, 5(6):311-22; Zajac et al., 2010, *Hippocampus* 20 (5): 621-36; Zeev et al., *Neurology*, 2009, 72 (14): 1242-7; Arancio et al., 2007, *Current Opinion in Neurobiology*, 17 (3): 325-30; Mercader et al, *Neuropsychobiology* , 2007, 56 (4): 185-90; Kaplan et al., *International Journal of Eating Disorders*, 2008 41 (1): 22-8. Epigenetic enhancement of BDNF signaling rescues synaptic plasticity in aging. Véase Zeng et al., *J. Neuroscience*, 2011, 31(49):17800-17810. 7,8-dihydroxyflavone reverses memory deficits and BACE1 elevation in a mouse model of Alzheimer's disease. Véase Devi & Ohno, *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(2):434-44.

- 40 Se ha informado que ciertos derivados de 7,8-dihidroxiflavona promueven la neurogénesis y exhiben potentes efectos antidepresivos. Véase Liu et al., *J Med Chem*, 2010, 53 (23), págs. 8274-8286. Véase también WO/2010/011836, WO/2010/107866 y WO 2011/156479. Como los derivados de 7,8-dihidroxiflavona son compuestos que contienen catecol y fenilo, son propensos a ser eliminados en el sistema circulatorio después de la oxidación, la glucuronidación, la sulfatación o la metilación. Por lo tanto, es necesario identificar derivados mejorados de flavonas con propiedades farmacocinéticas mejoradas.

- 45
- 50 Los beneficios para la salud de los compuestos flavonoides han sido reportados en una serie de referencias, incluyendo las propiedades neuroprotectoras y anticancerígenas. Véase Chiruta et al., 2012, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 378-89; Sousa et al., 2012, *European Journal of Organic Chemistry*, 1, 132-43; Sivakumar et al., Solicitud PCT No. US 2010/0179210. Los derivados de los compuestos de 3-hidroxiquinolona también se han sintetizado previamente con informes donde se describen su fluorescencia y actividades biológicas. Véase Yushchenko et al., 2006, *Tetrahedron Letters*, 47, 905-8; Krejci et al., Solicitud PCT No. US 2010/0022587.

- 55 Un profármaco es una sustancia farmacológica que se administra y que posteriormente se convierte en un agente farmacológico activo a través de procesos metabólicos normales. Las enzimas participan en la bioconversión de los profármacos a base de éster. Véase Liederer &, Borchardt, *J Pharm Sci*, 2006, 95(6):1177-95.

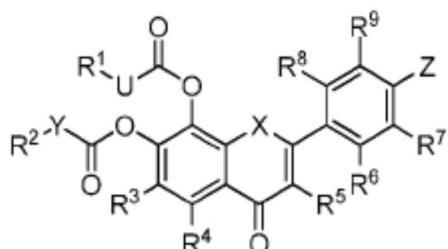
60 Las referencias citadas no son un reconocimiento del estado de la técnica.

- 60 Sumario

- 65 En ciertas realizaciones, la descripción se refiere a derivados de 7,8-dihidroxiflavona y de flavona 7,8-sustituida, tales como los descritos mediante la fórmula proporcionada en la presente invención, composiciones farmacéuticas y usos relacionados con los mismos. En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos descritos en la presente invención para usar en el tratamiento o la prevención de

enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad de BDNF y TrkB, tales como trastornos psiquiátricos, depresión, trastorno de estrés postraumático, y trastornos del espectro autista, accidente cerebrovascular, síndrome de Rett, enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que lo necesita. En ciertas realizaciones, se contempla que los derivados de flavona 7,8-sustituida descritos en la presente invención son profármacos de la 5 7,8-dihidroxiflavona y sus análogos.

En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con un compuesto que comprende la Fórmula I:



10

Fórmula I

o sus sales en donde:

- 15 X es S o NH;
U e Y son, cada uno, O, S, NH, N-alquilo, o CH₂;
Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 20 R¹ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 25 R² es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 30 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 35 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y
R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamilo, N-etilcarbamilo, N,N-dimetilcarbamilo, N,N-dietilcarbamilo, N-metil-N-etilcarbamilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietethylsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico;
- 40 donde alquilo significa un hidrocarburo de cadena recta no cíclica o ramificado, insaturado o saturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;
carbociclico significa un alquilo no aromático, mono o policíclico; y
heterociclico significa un sistema anular mono o policíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, y donde el sistema anular mono o policíclico se selecciona entre anillos aromáticos, no aromáticos o una mezcla de anillos aromáticos y no aromáticos.
- 45 En ciertas realizaciones, la descripción contempla composiciones que comprenden compuestos descritos en la presente invención en más de 90%, 95%, o 98% de pureza en peso.
- 50 En ciertas realizaciones, la descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos descritos en la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene forma de comprimido, cápsula, píldora o solución inyectable. En ciertas realizaciones, se contempla que la composición farmacéutica comprende más del 0,1%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, o 50% en peso de un compuesto descrito en la presente invención.
- 55 En ciertas realizaciones, la descripción se refiere a una composición farmacéutica descrita en la presente invención para utilizar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con el BDNF y el TrkB en un

5 sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el sujeto es diagnosticado con, exhibe síntomas de, o corre riesgo de padecer la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, ansiedad, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia, neuropatía diabética, neuropatía periférica, obesidad, lesión del nervio periférico, dolor o accidente cerebrovascular.

10 En ciertas realizaciones, la enfermedad es depresión y la composición farmacéutica se administra en combinación con un antidepresivo tal como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, o vilazodona, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina tal como la desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, venlafaxina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico tal como mianserina y mirtazapina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina tal como atomoxetina, mazindol, reboxetina, viloxazina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina tal como bupropion, un potenciador selectivo de la recaptación de serotonina tal como tianeptina y amineptina, un desinhibidor de norepinefrina-dopamina tal como agomelatina, un antidepresivo tricíclico tal como amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, un inhibidor de monoamina oxidasa tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina, trancipromina.

15 20 En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento o la prevención de la demencia, la enfermedad de Alzheimer, o la enfermedad de Parkinson mediante la administración de 7,8-dihidroxiflavona y los derivados descritos en la presente invención en combinación con un agente para la demencia tal como levodopa, carbidopa, pramipexol, rotigotina, ropinirol, artane, cogentin, amantadina, deprenil, donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina y vitamina E. En ciertas realizaciones, la descripción contempla agentes farmacéuticos que comprenden combinaciones de estos agentes terapéuticos.

25 30 En algunas realizaciones, la descripción se relaciona con el uso de un compuesto descrito en la presente invención en la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección relacionada con BDNF y TrkB.

35 35 En ciertas realizaciones, la descripción contempla el método de producción de compuestos descritos en la presente invención que comprende la mezcla de materiales de partida con 7,8-dihidroxiflavona o derivados en condiciones tales para que se formen los compuestos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

40 45 50 La figura 1 ilustra diversas realizaciones de la descripción (no reivindicadas). La figura 2 ilustra esquemáticamente un método para preparar las realizaciones de esta descripción (no reivindicadas). La figura 3 ilustra diversas realizaciones de la descripción (no reivindicadas). La figura 4 muestra datos que indican que R_{13} mejora la biodisponibilidad oral de 7,8-DHF y las concentraciones cerebrales. Arriba, concentración de 7,8-DHF en el cerebro después de la administración oral del compuesto parental o del profármaco R_{13} . Medio y abajo, comparación de las concentraciones plasmáticas y cerebrales de 7,8-DHF después de la administración oral del compuesto parental o R_{13} . La figura 5 muestra datos que indican que la concentración plasmática de 7,8-DHF después de administrar R_7 es más alta que la de 7,8-DHF parental vía administración oral. Los ratones de dos meses de edad recibieron por vía oral 78 mg/kg del R_7 , y los ratones fueron sacrificados en diferentes momentos ($n = 3$), luego se recolectó el plasma y se analizó por HPLC/MS. La relación del AUC_{último} de R_7 en comparación con el fármaco parental es de 7,2 veces. La figura 6 muestra datos que indican que la administración de R_7 desencadena la activación de TrkB y su activación de señalización de Akt corriente abajo en el cerebro del ratón. Se administró R_7 (78 mg/kg igual a aproximadamente 50 mg/kg de 7,8-DHF) por vía oral. Los ratones fueron sacrificados a diferentes intervalos. Los lisados cerebrales se analizaron mediante inmunotransferencia con diversos anticuerpos, incluidos p-TrkB 816, TrkB total, p-Akt y Akt total.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Términos

55 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta invención tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término aquí descrito, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

60 65 También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene por objeto describir únicamente determinadas realizaciones, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente descripción estará limitado únicamente por las reivindicaciones anexas.

65 Como será evidente para los expertos en la técnica al leer esta descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas aquí tiene componentes discretos y características que pueden ser fácilmente separadas o

combinadas con las características de cualquiera de las otras diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la presente descripción.

5 Las realizaciones de la presente descripción emplearán, a menos que se indique lo contrario, técnicas de química orgánica sintética, bioquímica, biología, biología molecular, farmacología, y similares, que están dentro del conocimiento de la técnica. Estas técnicas están completamente explicadas en la bibliografía técnica.

10 Debe tenerse en cuenta que, como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a una serie de términos que se definirán con los siguientes significados, a menos que se manifieste una intención contraria.

15 Tal como se utiliza aquí, una "flavona" se refiere a cualquier compuesto que comprende un sistema de anillo de 2-fenil-4H-cromen-4-ona.

20 Tal como se utiliza aquí, "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena recta no cíclica o ramificado, insaturado o saturado tal como aquellos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, normalmente de 1 a 6 átomos de carbono. Dentro de cualquiera de las realizaciones, en la presente invención alquilo puede referirse a un alquilo con 1 a 6 carbonos (alquilo C₁₋₆). Los alquilos de cadena recta saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, y similares. Los alquilos insaturados contienen al menos un enlace doble o triple entre los átomos de carbono adyacentes (denominados "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente). Los alquenilos de cadena recta y ramificados representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3 -methyl- 1-butenilo, 2-methyl-2-butenilo, 2,3-dimethyl-2-butenilo, y similares; mientras que los alquinilos de cadena recta y ramificados representativos incluye acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3- methyl-1-butinilo, y similares.

25 Los alquilos no aromáticos mono o policíclicos se denominan en la presente invención grupos "carbociclos" o "carbociclico". Los carbociclos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; mientras que los carbociclos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares.

30 Los "heterocarbociclos" o grupos "heterocarbociclico" son carbociclos que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre que pueden estar saturados o insaturados (pero no aromáticos), monocíclicos o policíclicos, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Entre los heterocarbociclos se incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

35 40 "Arilo" significa un anillo carbocíclico o policíclico aromático tal como fenilo o naftilo. Los sistemas de anillos policíclicos pueden contener, aunque no es necesario que contengan, uno o más anillos no aromáticos, siempre y cuando uno de los anillos sea aromático.

45 45 Tal como se utiliza aquí, "heteroarilo" se refiere a un heterocarbociclo aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluidos ambos sistemas de anillos mono y policíclicos. Los sistemas de anillos policíclicos pueden contener, aunque no es necesario que contengan, uno o más anillos no aromáticos, siempre y cuando uno de los anillos sea aromático. Los heteroarilos representativos son furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo. Se contempla que el uso del término "heteroarilo" incluye derivados N-alquilados tales como un sustituyente de 1-metilimidazol-5-ilo.

50 55 Tal como se utiliza aquí, "heterociclo" o "heterociclico" se refiere a los sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contienen al menos 1 átomo de carbono. Los sistemas de anillos mono y policíclicos pueden ser aromáticos, no aromáticos o mezclas de anillos aromáticos y no aromáticos. Heterociclo incluye heterocarbociclos, heteroarilos y similares.

60 60 "Alquilitio" se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre. Un ejemplo de un alquilitio es el metiltio (es decir, -S-CH₃).

65 "Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, a título meramente enunciativo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi y t-butoxi.

"Alquilamino" se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente, unido a través de un puente amino. Un ejemplo de un alquilamino es metilamino (es decir, - NH-CH₃).

5 "Alquiloglicólico" se refiere a un alquilo según lo definido anteriormente unido a través de un puente carboxi (es decir, -(C=O)Oalquilo).

"Alquilcarbamolio" se refiere a un alquilo según lo definido anteriormente unido a través de un puente carbonilo (es decir, -(C=O)NHalquilo).

10 "Alcanoílo" se refiere a un alquilo según lo definido anteriormente unido a través de un puente carbonilo (es decir, -(C=O)alquilo).

15 "Alquilsulfonilo" se refiere a un alquilo según lo definido anteriormente unido a través de un puente sulfonilo (es decir, -S(=O)₂alquilo) tal como mesilo y similares, y "arilsulfonilo" se refiere a un arilo unido a través de un puente sulfonilo (es decir, - S(=O)₂arilo).

20 "Alquilsulfonamida" se refiere a un alquilo según lo definido anteriormente unido a través de un puente sulfamoílo (es decir, -S(=O)₂NHalquilo), y una "arilsulfonamida" se refiere a un alquilo unido a través de un puente sulfamoílo (es decir, - S(=O)₂NHariilo).

25 "Alquilsulfinilo" se refiere a un alquilo según lo definido anteriormente unido a través de un puente sulfinilo (es decir -S(=O)alquilo).

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

25 El término "sustituido" se refiere a una molécula en la que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado con un sustituyente. Cuando se sustituye, uno o más de los grupos son "sustituyentes". La molécula puede ser sustituida varias veces. En el caso de un sustituyente oxo ("=O"), se reemplazan dos átomos de hidrógeno. Algunos ejemplos de sustituyentes dentro de este contexto pueden ser halógeno, hidroxi, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, carbociclico, carbocicloalquilo, heterocarbociclico, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -NRaRb, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)Ra, -C(=O)ORA, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -ORA, -SRa, -SORa, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂Ra y -S(=O)₂ORa. Ra y Rb en este contexto pueden ser iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carbociclico, carbocicloalquilo, heterocarbociclico, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo.

35 El término "opcionalmente sustituido", tal como se usa en este documento, significa que la sustitución es opcional y por lo tanto es posible que el átomo designado no sea sustituido.

40 Tal como se utiliza en la presente invención, "sales" se refiere a los derivados de los compuestos descritos en los que se modifica el compuesto parental haciendo sales de ácido o de base del mismo. Ejemplos de sales incluyen, a título meramente enunciativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, alquilaminas o dialquilaminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. En una realización preferida, las sales son sales convencionales no tóxicas farmacéuticas aceptables, incluidas las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, y ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales preferidas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como del ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como del ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

50 "Sujeto" se refiere a cualquier animal, preferiblemente un paciente humano, ganado o mascota doméstica.

55 Tal como se utiliza en la presente invención, los términos "prevenir" y "prevención" incluyen la prevención de la recurrencia, propagación o aparición. No se pretende que la presente descripción se limite a la prevención completa. En algunas realizaciones, el aparición se retrasa o la gravedad de la enfermedad se reduce.

60 Tal como se utilizan en la presente invención, los términos "tratar" y "tratamiento" no se limitan al caso en que el sujeto (por ejemplo, el paciente) se cura y se erradica la enfermedad. Más bien, las realizaciones, de la presente descripción también contemplan el tratamiento que simplemente reduce los síntomas, y/o retrasa la progresión de la enfermedad.

65 Tal como se utiliza en la presente invención, el término "combinación con" cuando se utiliza para describir la administración con un tratamiento adicional significa que el agente puede administrarse antes, junto con o después del tratamiento adicional, o una combinación de los mismos.

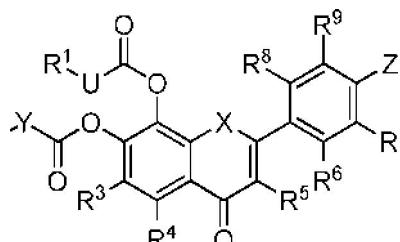
Tal como se utiliza en la presente invención, el término "derivado" se refiere a un compuesto estructuralmente similar

que conserva suficientes atributos funcionales del análogo identificado. El derivado puede ser estructuralmente similar porque carece de uno o más átomos, sustituidos, una sal, en diferentes estados de hidratación/oxidación, o porque uno o más átomos dentro de la molécula están cambiados, tal como, a título meramente enunciativo, reemplazar un átomo de oxígeno con un átomo de azufre o reemplazar un grupo amino con un grupo hidroxilo. El derivado puede ser un profármaco. Los derivados pueden ser preparados mediante diversos métodos sintéticos o adaptaciones apropiadas presentadas en libros de texto de química sintética u orgánica, tales como los que se proporcionan en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, Sexta Edición (2007) Michael B. Smith o Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley (2006) Lutz F. Tietze.

- 5 10 Un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte agregada a una composición farmacéutica para facilitar aún más la administración de un compuesto. Ejemplos, a título meramente enunciativo, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

15 Compuestos

En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con compuestos de la Fórmula I:



- 20 25 X es S o NH;
U e Y son, cada uno, O, S, NH, N-alquilo, o CH₂;
Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 30 R¹ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- R² es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 35 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 40 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y
- R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamilo, N-etilcarbamilo, N,N-dimetilcarbamilo, N,N-dietilcarbamilo, N-metil-N-etilcarbamilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, toxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico;
- 45 donde alquilo significa un hidrocarburo de cadena recta no cíclica o ramificado, insaturado o saturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;
- carbociclico significa un alquilo no aromático, mono o policíclico; y
- 50 heterociclico significa un sistema anular mono o policíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, y donde el sistema anular mono o policíclico se selecciona entre anillos aromáticos, no aromáticos o una mezcla de anillos aromáticos y no aromáticos.
- 55 En ciertas realizaciones, -o(C=O)-U-R¹ y/u -O(C=O)-Y-R² son un éster de aminoácido o un éster de polipéptido.

En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁹ son un halógeno, uno o ambos.

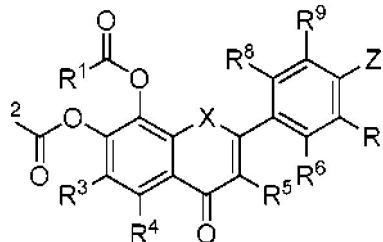
En ciertas realizaciones, Z es hidrógeno o un heterociclo no aromático unido al anillo de fenilo a través de un heteroátomo de nitrógeno.

En ciertas realizaciones, U e Y son oxígeno.

- 5 En ciertas realizaciones, U e Y son NH o Nalquilo; y R¹ y R² son alquilo.

En ciertas realizaciones, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

- 10 En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con compuestos de la Fórmula II:



Fórmula II

- 15 o sus sales en donde:

X es S o NH;

Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclo tal como pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;

- 20 R¹ y R² son un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes; o R¹ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;

- 25 R² es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;

- 30 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;

- 35 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamooilo, N-etilcarbamooilo, N,N-dimetilcarbamooilo, N,N-dietilcarbamooilo, N-metil-N-etilcarbamooilo, metiltio, etiltio, metilsulfinito, etilsulfinito, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietethylsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico;

- 40 donde alquilo significa un hidrocarburo de cadena recta no cíclica o ramificado, insaturado o saturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;

carbociclico significa un alquilo no aromático, mono o policíclico; y

- 45 heterociclico significa un sistema anular mono o policíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, y donde el sistema anular mono o policíclico se selecciona entre anillos aromáticos, no aromáticos o una mezcla de anillos aromáticos y no aromáticos.

En ciertas realizaciones, -O(C=O)-R¹ y/u -O(C=O)-R² son un éster de aminoácido o un éster de polipéptido.

- 50 En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁹ son un halógeno, uno o ambos.

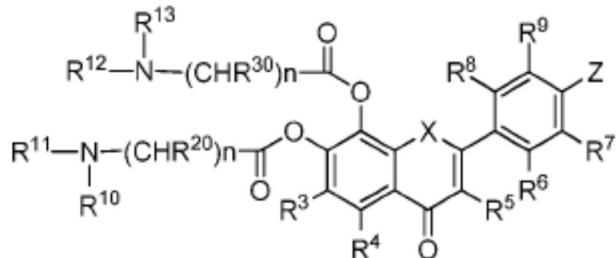
En ciertas realizaciones, Z es hidrógeno o un heterociclo no aromático unido al anillo de fenilo a través de un heteroátomo de nitrógeno.

- 55 En ciertas realizaciones, R¹ y R² son piridinilo.

En ciertas realizaciones, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones, el compuesto es diisonicotinato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo.

En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con compuestos de la Fórmula III:



5

Fórmula III

o sus sales en donde:

n son cada uno individual e independientemente de 1 a 22;

X es S o NH;

Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;

R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y

R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamooilo, N-etilcarbamooilo, N,N-dimetilcarbamooilo, N,N-dietilcarbamooilo, N-metil-N-etilcarbamooilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico;

R²⁰ y R³⁰ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R²⁰ y R³⁰ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁰ iguales o diferentes;

R⁴⁰ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R⁴⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁴¹ iguales o diferentes; y

R⁴¹ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamooilo, N-etilcarbamooilo, N,N-dimetilcarbamooilo, N,N-dietilcarbamooilo, N-metil-N-etilcarbamooilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico.

En ciertas realizaciones, n son cada uno individual e independientemente 1, 2 o 3.

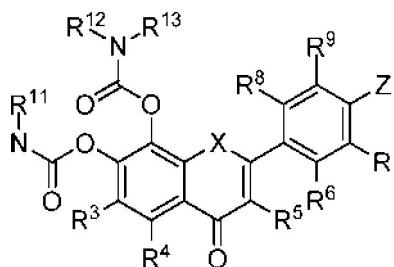
45

En ciertas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ y los átomos unidos se unen para formar un heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes.

50

En ciertas realizaciones, R¹² y R¹³ y los átomos unidos se unen para formar un heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes.

En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con compuestos de la Fórmula IV:

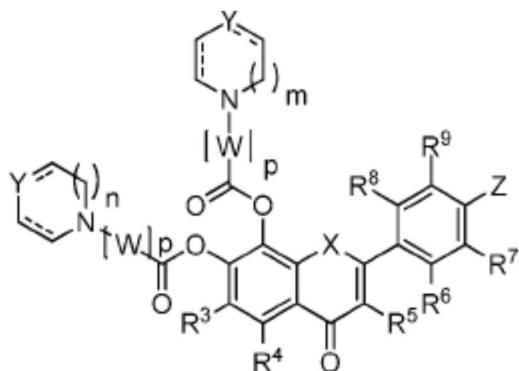


Fórmula IV

o sus sales en donde:

- 5 X es S o NH;
 Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 10 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitrógeno, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 15 R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitrógeno, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 20 R¹⁰ y R¹¹ y los átomos unidos se unen para formar un heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 25 R¹² y R¹³ y los átomos unidos se unen para formar un heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 30 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitrógeno, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y
 R¹⁶ es halógeno, nitrógeno, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamooilo, N-etilcarbamooilo, N,N-dimetilcarbamooilo, N,N-dietilcarbamooilo, N-metil-N-etilcarbamooilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, toxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico.

En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con compuestos de la Fórmula V:



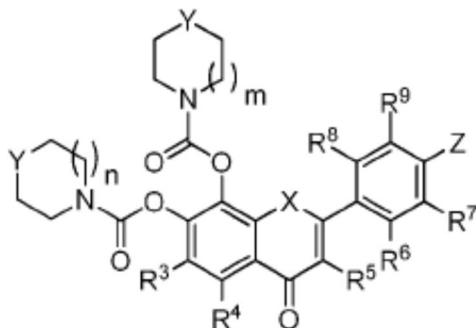
Fórmula V

o sus sales en donde:

- 35 las líneas discontinuas son opcionalmente enlaces dobles;
 n es 0, 1 o 2;
 m es 0, 1 o 2;
 p es 0, o 1 a 22;
 W es en cada aparición CH₂, CHR¹⁴, CR¹⁴₂, C=O, O, S, NH o NR¹⁴;
 X es S o NH;
 Y se selecciona, en cada aparición, entre O, S, CH₂, CH, CHR¹⁴, C=O, NH, o NR¹⁴;

- Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 5 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquistio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 10 R¹⁴ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquistio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R¹⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 15 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquistio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y
- R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamooilo, N-etylcarbamooilo, N,N-dimetilcarbamooilo, N,N-dietilcarbamooilo, N-metil-N-etylcarbamooilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico.
- 20 En ciertas realizaciones, n es 0 o 1.
- En ciertas realizaciones, m es 0 o 1.
- En ciertas realizaciones, p es 0, 1 o 2.
- 25 En ciertas realizaciones, W es un enlace cuando p es 0 o CH₂ cuando p es 1 o 2.
- En ciertas realizaciones, Y es NH o NR¹⁴.
- 30 En ciertas realizaciones, Z es H.

En ciertas realizaciones, la descripción se relaciona con compuestos de la Fórmula VI:



Fórmula VI

- 35 o sus sales en donde:
- 40 n es 0, 1 o 2;
- m es 0, 1 o 2;
- X es S o NH;
- Y se selecciona, en cada aparición, entre O, S, CH₂, CHR¹⁴, C=O, NH, o NR¹⁴;
- Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 45 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquistio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- R¹⁴ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquistio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R¹⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 50 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquistio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,

carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamamilo, N-ethylcarbamamilo, N,N-dimetilcarbamamilo, N,N-dietilcarbamamilo, N-metil-N-ethylcarbamamilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico.

En ciertas realizaciones, n es 0 o 1.

En ciertas realizaciones, m es 0 o 1.

En ciertas realizaciones, Y es NH o NR¹⁴.

En ciertas realizaciones, Z es H.

Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en términos generales a continuación. Algunos de los ejemplos preferidos de ácidos orgánicos y/o inorgánicos adecuados farmacéuticamente aceptables son, aunque meramente enunciativos y no restrictivos, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido cítrico, así como también otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos per se (para los cuales se hace referencia a las referencias que aparecen a continuación).

Cuando los compuestos de la descripción contienen un grupo ácido así como también un grupo básico, los compuestos de la descripción también pueden formar sales internas, y tales compuestos están dentro del alcance de la descripción. Cuando un compuesto contiene un heteroátomo donador de hidrógeno (por ejemplo, NH), se contempla que las sales cubren los isómeros formados por la transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo básico o átomo dentro de la molécula.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sus sales de adición de ácido o de base. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen a las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/di-hidrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y de zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Los compuestos descritos en la presente invención pueden administrarse en forma de profármacos. Un profármaco puede incluir un portador covalentemente unido que libera el fármaco parental activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Pueden prepararse profármacos modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación habitual o in vivo, a los compuestos parentales. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos en los que un grupo hidroxilo se une a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre. Ejemplos de profármacos incluyen, a título meramente enunciativo más que restrictivo, derivados de acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales de alcohol en los compuestos. Los métodos de estructuración de un compuesto como profármacos se pueden encontrar en el libro de Testa y Mayer, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley (2006). Los profármacos típicos forman el metabolito activo mediante la transformación del profármaco por enzimas hidrolíticas, la hidrólisis de amida, lactamas, péptidos, ésteres de ácido carboxílico, epóxidos o la escisión de ésteres de ácidos inorgánicos.

Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente descripción comprenden típicamente una cantidad eficaz de un compuesto y un portador adecuado farmacéuticamente aceptable. Los preparados pueden prepararse de una manera conocida per se, que suele implicar la mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con la descripción con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos, cuando sea necesario en condiciones asépticas. Se hace referencia de nuevo a la Patente de Estados Unidos No. 6.372.778, Patente de Estados Unidos No. 6.369.086, Patente de Estados Unidos No. 6.369.087 y Patente de Estados Unidos No. 6.372.733 y las demás referencias mencionadas anteriormente, así como también los manuales estándar, tal como la última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En general, para uso farmacéutico, los compuestos pueden formularse como un preparado farmacéutico que comprende al menos un compuesto y al menos un portador, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

- 5 Los preparados farmacéuticos de la descripción se presentan preferentemente en forma farmacéutica unitaria y pueden envasarse adecuadamente, por ejemplo en una caja, envase alveolado, frasquito, frasco, bolsita, ampolla o en cualquier otro envase o recipiente adecuado para dosis única o multidosis (que pueda etiquetarse adecuadamente); opcionalmente, con uno o más prospectos que contengan información del producto y/o instrucciones de uso.
- 10 Generalmente, tales dosis unitarias contendrán entre 1 y 1000 mg, y generalmente entre 5 y 500 mg, del al menos un compuesto de la descripción, por ejemplo aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosis unitaria.

Los compuestos pueden ser administrados por diversas vías, incluidas las vías oral, ocular, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, lo que depende principalmente del preparado específico utilizado.

- 15 El compuesto se administrará generalmente en una "cantidad eficaz", por lo que se entiende cualquier cantidad de un compuesto que, en una administración adecuada, sea suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto al que se administra. Normalmente, en función de la afección que se vaya a prevenir o tratar y de la vía de administración, tal cantidad eficaz estará generalmente entre 0,01 y 1000 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, más a menudo entre 0,1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que pueden administrarse como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias. La cantidad o cantidades que se van a administrar, la vía de administración y el régimen de tratamiento posterior pueden ser determinados por el médico tratante, en función de factores tales como la edad, el sexo y la condición general del paciente y la naturaleza y gravedad de la enfermedad/síntomas que se deben tratar. Se hace referencia de nuevo a la Patente de Estados Unidos No. 6.372.778, Patente de Estados Unidos No. 6.369.086, Patente de Estados Unidos No. 6.369.087 y Patente de Estados Unidos No. 6.372.733 y las demás referencias mencionadas anteriormente, así como también los manuales estándar, tal como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

- 30 En función de la forma de introducción, los compuestos descritos en la presente invención pueden ser formulados de diversas maneras. Las formulaciones que contienen uno o más inhibidores se pueden preparar en diversas formas farmacéuticas, tales como gránulos, comprimidos, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones de liberación controlada, suspensiones, emulsiones, cremas, geles, ungüentos, bálsamos, lociones o aerosoles y similares. Preferentemente, estas formulaciones se emplean en formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración simple, y preferentemente oral, de dosis precisas. Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen, a título meramente enunciativo, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda o dura o no de gelatina, y comprimidos oblongos. Sin embargo, también se pueden utilizar formas farmacéuticas líquidas, tales como soluciones, jarabes, suspensión, batidos, etc. En otra realización, la formulación se administra tópicamente. Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen, a título meramente enunciativo, lociones, ungüentos, cremas y geles. En una realización preferida, la formulación tópica es un gel. En otra realización, la formulación se administra por vía intranasal.

- 45 Las formulaciones que contienen uno o más de los compuestos descritos en la presente invención pueden prepararse utilizando un portador farmacéuticamente aceptable compuesto por materiales que se consideran seguros y eficaces y que pueden administrarse a un individuo sin causar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas. El portador es todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica que no sean el principio o los principios activos. Como se usa generalmente en la presente invención, "portador" incluye, a título meramente enunciativo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegradores, rellenos, agentes modificadores del pH, conservantes, antioxidantes, mejoradores de la solubilidad y composiciones de recubrimiento.

- 50 El portador también incluye todos los componentes de la composición de recubrimiento que pueden incluir plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes y deslizantes. Las formulaciones farmacéuticas de liberación retardada, de liberación prolongada y/o de liberación pulsátil pueden prepararse como se describe en las referencias estándar tales como "Pharmaceutical dosage form tablets", eds. Liberman y otros (Nueva York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington - The science and practice of pharmacy", edición Nº 20, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, y "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", sexta edición, Ansel et al., (Media, PA: Williams y Wilkins, 1995). Estas referencias proporcionan información sobre los portadores, materiales, equipos y procesos para la preparación de comprimidos y cápsulas y formas farmacéuticas de liberación retardada de comprimidos, cápsulas y gránulos.

- 60 Ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen, a título meramente enunciativo, polímeros de celulosa tales como acetato-ftalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa y acetato-succinato de hidroxipropilmetylcelulosa; acetato-ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente bajo el nombre comercial EUDRAGIT® (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zeína, goma laca y polisacáridos.

- 65 Además, el material de recubrimiento puede contener portadores convencionales tales como plastificantes,

pigmentos, colorantes, deslizantes, agentes de estabilización, formadores de poros y tensioactivos.

Los excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables presentes en los comprimidos, perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco incluyen, a título meramente enunciativo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, estabilizantes y tensioactivos. Los diluyentes, también denominados "rellenos", son normalmente necesarios para aumentar el volumen de una forma farmacéutica sólida de modo que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de perlas y gránulos. Los diluyentes adecuados incluyen, a título meramente enunciativo, dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicona, óxido de titanio, silicato de aluminio y magnesio y azúcar en polvo.

Los aglutinantes se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación farmacéutica sólida, y así asegurar que un comprimido o una perla o un gránulo permanezca intacto después de la formación de las formas farmacéuticas. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, a título meramente enunciativo, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluidos sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, alginato sódico, celulosa, incluidas la hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y veegum (silicato de aluminio y magnesio) y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico/polimetacrílico y polivinilpirrolidona.

Los lubricantes se utilizan para facilitar la fabricación de comprimidos. Algunos ejemplos de lubricantes adecuados son, entre otros, el estearato de magnesio, el estearato de calcio, el ácido esteárico, el behenato de glicerilo, el polietilenglicol, el talco y el aceite mineral.

Se utilizan desintegrantes para facilitar la desintegración de la forma farmacéutica o para que la misma se "deshaga" después de la administración, y generalmente incluyen, a título meramente enunciativo, almidón, glicolato de almidón sódico, carboximetil-almidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros entrecruzados, tal como PVP entrecruzado (Polyplasdone XL de GAF Chemical Corp).

Los estabilizadores se utilizan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármacos, que incluyen, por ejemplo, reacciones oxidativas.

Los tensioactivos pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, a título meramente enunciativo, aquellos que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sodio, potasio, amonio de sulfonatos de alquilo de cadena larga y sulfonatos de alquilarilo tales como dodecilbencensulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos sódicos, tales como dodecilbencensulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos sódicos, tales como bis-(2-ethyltoxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquilsulfatos tales como laurilsulfato sódico. Los tensioactivos catiónicos incluyen, a título meramente enunciativo, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearyl-dimetilbencil-amonio, polioxietileno y amina de coco. Ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, PEG-150 laurato, PEG-400 monolaurato, monolaurato de polioxietileno, polisorbitos, polioxietilen octilfenil éter, éter cetílico PEG-1000, polioxietilen tridecil éter, éter butílico de polipropilenglicol, Poloxámero® 401, monoisopropanolamida de estearoilo y amida de sebo hidrogenado de polioxietileno. Ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-beta-alanina de sodio, N-lauril-beta-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaína y lauril sulfobetaína.

Si se desea, los comprimidos, gránulos o partículas también pueden contener una cantidad menor de coadyuvantes no tóxicos tales como agentes humectantes o emulsionantes, colorantes, agentes reguladores del pH o conservantes.

La concentración del o de los inhibidores frente al portador y/u otras sustancias puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100% en peso (porcentaje en peso). Para uso oral, la formulación farmacéutica generalmente contendrá de aproximadamente 5 a aproximadamente 100% en peso del material activo. Para otros usos, la formulación farmacéutica tendrá generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 % en peso del material activo.

Las composiciones descritas en la presente invención pueden ser formulación para la liberación modificada o controlada. Ejemplos de formas farmacéuticas de liberación controlada incluyen formas farmacéuticas de liberación prolongada, formas farmacéuticas de liberación retardada, formas farmacéuticas de liberación pulsátil y combinaciones de las mismas.

Las formulaciones de liberación prolongada se preparan generalmente como sistemas de difusión u osmóticos, por ejemplo, como se describe en "Remington - The science and practice of pharmacy" (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Un sistema de difusión consiste normalmente en dos tipos de dispositivos, un depósito y una matriz, y es bien conocido y descrito en la técnica. Los dispositivos de matriz generalmente se preparan

comprimiendo el fármaco con un portador polimérico que se disuelve lentamente en una forma de comprimido. Los tres tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Las matrices de plástico incluyen, a título meramente enunciativo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen, a título meramente enunciativo, polímeros celulósicos tales como celulosa de metilo y etilo, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y Carbopol® 934, óxidos de polietileno y mezclas de los mismos. Los compuestos grasos incluyen, a título meramente enunciativo, diversas ceras tales como la cera de carnauba y el triestearato de glicerilo y sustancias de tipo cera, incluido el aceite de ricino hidrogenado o el aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de estas sustancias.

En ciertas realizaciones preferidas, el material plástico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluidos aunque a título meramente enunciativo, los copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de aminoalquilo-metacrilato, polí(ácido acrílico), polí(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico - alquilamina, poli(metil metacrilato), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido del ácido metacrílico) y copolímeros de glicidil metacrilato.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico se compone de uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica, copolímeros polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.

En una realización preferida, el polímero acrílico es una laca de resina acrílica tal como la que está disponible comercialmente de Rohm Pharma bajo el nombre comercial Eudragit®. En otras realizaciones preferidas, el polímero acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponibles de Rohm Pharma bajo los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio a los restantes ésteres neutros (met)acrílicos 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. Eudragit® S-100 y Eudragit® L-100 también son productos preferidos. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en los líquidos digestivos. Sin embargo, los sistemas multiparticulados formados para incluir los mismos son dilatables y permeables en soluciones acuosas y líquidos digestivos.

Los polímeros descritos anteriormente, tal como Eudragit® RL/RS, pueden mezclarse en cualquier relación deseada para obtener en última instancia una formulación de liberación sostenida con un perfil de disolución deseable. Se pueden obtener sistemas multiparticulados deseables de liberación sostenida, por ejemplo, a partir del 100% de Eudragit® RL, el 50% de Eudragit® RL y el 50% de Eudragit® RS, y el 10% de Eudragit® RL y el 90% de Eudragit® RS. El experto en la técnica reconocerá que también pueden utilizarse otros polímeros acrílicos, tal como, por ejemplo, Eudragit® L.

Alternativamente, pueden prepararse formulaciones de liberación prolongada con el uso de sistemas osmóticos o mediante la aplicación de un recubrimiento semipermeable a la forma farmacéutica. En este último caso, el perfil de liberación del fármaco deseado puede lograrse mediante la combinación de materiales de recubrimiento de baja permeabilidad y alta permeabilidad en una proporción adecuada.

Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación del fármaco descritos anteriormente se pueden combinar en una forma farmacéutica final que comprende unidades únicas o múltiples. Algunos ejemplos de unidades múltiples incluyen, a título meramente enunciativo, comprimidos multicapa y cápsulas que contienen comprimidos, perlas o gránulos. Se puede añadir una porción de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada mediante la aplicación de una capa de liberación inmediata sobre el núcleo de liberación prolongada mediante un proceso de recubrimiento o compresión o en un sistema de múltiples unidades tal como una cápsula que contiene perlas de liberación prolongada e inmediata.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrófilos se preparan mediante técnicas comúnmente conocidas en la técnica tales como la compresión directa, la granulación en húmedo o la granulación en seco. Sus formulaciones suelen incorporar polímeros, diluyentes, aglutinantes y lubricantes, así como también el principio farmacéutico activo. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcrystalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. Los aglutinantes típicos de comprimidos incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa y glucosa. También se pueden utilizar gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginatos, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. El polietilenglicol, los polímeros hidrófilos, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes. Es necesario un lubricante en una formulación de un comprimido para evitar que el comprimido y los sacabocados se peguen en la matriz. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico y

aceites vegetales hidrogenados.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales de cera generalmente se preparan utilizando métodos conocidos en la técnica, tal como un método de mezcla directa, un método de solidificación y un método de dispersión acuosa. En el método de solidificación, se mezcla el fármaco con un material de cera y se solidifica por pulverización o se solidifica y se criba y se procesa.

Las formulaciones de liberación retardada se crean al cubrir una forma farmacéutica sólida con una película de polímero, que es insoluble en el ambiente ácido del estómago, y soluble en el ambiente neutro del intestino delgado.

Las unidades farmacéuticas de liberación retardada se pueden preparar, por ejemplo, recubriendo un fármaco o una composición que contenga un fármaco con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene el fármaco puede ser, por ejemplo, un comprimido para su incorporación en una cápsula, un comprimido para su uso como núcleo interno en una forma farmacéutica de "núcleo recubierto", o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen el fármaco, para su incorporación en un comprimido o cápsula. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros biocorribables, gradualmente hidrolizables, gradualmente solubles en agua y/o enzimáticamente degradables, y pueden ser polímeros "entéricos" convencionales. Como podrán apreciar los expertos en la técnica, los polímeros entéricos se vuelven solubles en el ambiente de pH más alto del tracto gastrointestinal inferior o erosionan lentamente a medida que la forma farmacéutica pasa a través del tracto gastrointestinal, mientras que los polímeros enzimáticamente degradables son degradados por las enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, particularmente en el colon. Los materiales de recubrimiento adecuados para efectuar la liberación retardada incluyen, a título meramente enunciativo, polímeros celulosicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, acetato/succinato de hidroxipropilmethylcelulosa, celulosa/ftalato de hidroxipropilmethylcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato/ftalato de celulosa, acetato /trimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluyendo Eudragit® L30D-55 y L100-55 (solubles a pH 5,5 y superior), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un grado más alto de esterificación), y Eudragits® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y expansibilidad); polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, acetato/ftalato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como polímeros azoicos, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; zeína y goma laca. También se pueden utilizar combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. También se pueden aplicar recubrimientos multicapa que utilicen diferentes polímeros.

Los pesos preferidos para el recubrimiento para materiales de recubrimiento particulares pueden ser fácilmente determinados por aquellos expertos en la técnica evaluando perfiles de liberación individuales para comprimidos, perlas y gránulos preparados con diferentes cantidades de diversos materiales de recubrimiento. La combinación de materiales, el método y la forma de aplicación que producen las características de liberación deseadas solo se puede determinar a partir de los estudios clínicos.

La composición de recubrimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, estabilizantes, deslizantes, etc. Normalmente hay un plastificante presente para reducir la fragilidad del recubrimiento, y generalmente representa aproximadamente 10% en peso a 50% en peso en relación con el peso seco del polímero. Ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, trietil acetil citrato, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Preferentemente, se utiliza un agente estabilizante para estabilizar las partículas en la dispersión. Los agentes estabilizantes típicos son emulsionantes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Los agentes deslizantes se recomiendan para reducir los efectos de adherencia durante la formación y el secado de la película, y por lo general representan aproximadamente 25% en peso a 100% en peso del peso del polímero en la solución de recubrimiento. Un agente deslizante eficaz es el talco. También se pueden utilizar otros deslizantes tales como el estearato de magnesio y los monoestearatos de glicerol. También se pueden utilizar pigmentos tal como el dióxido de titanio. También se pueden añadir pequeñas cantidades de un agente antiespumante, tal como una silicona (por ejemplo, simeticona), a la composición del recubrimiento.

La formulación puede proporcionar la administración pulsátil de uno o más inhibidores. Por "pulsátil" se entiende que una pluralidad de dosis de fármaco se liberan a intervalos de tiempo distanciados. Por lo general, al ingerir la forma farmacéutica, la liberación de la dosis inicial es sustancialmente inmediata, es decir, el primer «pulso» de liberación del fármaco se produce en aproximadamente una hora después de la ingestión. Este pulso inicial es seguido por un primer intervalo de tiempo (tiempo de demora) durante el cual se libera muy poco del fármaco o ninguna cantidad de fármaco de la forma farmacéutica, después de lo cual se libera una segunda dosis. De manera similar, se puede diseñar un segundo intervalo casi libre de liberación del fármaco entre el segundo y el tercer pulso de liberación del fármaco. La duración del intervalo de tiempo casi libre de liberación del fármaco variará en función del diseño de la forma farmacéutica, por ejemplo, un perfil de administración de dos veces al día, un perfil de administración de tres veces al

- día, etc. Para las formas farmacéuticas que proporcionan un perfil de administración de dos veces al día, el intervalo casi libre de liberación del fármaco tiene una duración de aproximadamente 3 horas a 14 horas entre la primera y la segunda dosis. Para las formas farmacéuticas que proporcionan un perfil de tres veces al día, el intervalo casi libre de liberación del fármaco tiene una duración de aproximadamente 2 horas a 8 horas entre cada una de las tres dosis.
- 5 En una realización, el perfil de liberación pulsátil se logra con formas farmacéuticas que son cápsulas cerradas y preferentemente que están cerradas herméticamente que contienen al menos dos "unidades posológicas" que contienen fármaco donde cada unidad posológica dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación del fármaco diferente. El control de la(s) unidad(es) de dosificación de liberación retardada se realiza mediante un recubrimiento de polímero de liberación controlada en la unidad posológica, o mediante la incorporación del agente activo en una matriz de polímero de liberación controlada. Cada unidad posológica puede comprender un comprimido o comprimido moldeado, donde cada comprimido dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación del fármaco diferente. Para las formas farmacéuticas que imitan un perfil de dosificación de dos veces al día, un primer comprimido libera la droga sustancialmente inmediatamente después de la ingestión de la forma farmacéutica, mientras que un segundo comprimido libera el fármaco aproximadamente 3 horas a menos de 14 horas después de la ingestión de la forma farmacéutica. Para las formas farmacéuticas que imitan un perfil de dosificación de tres veces al día, un primer comprimido libera el fármaco sustancialmente inmediatamente después de la ingestión de la forma farmacéutica, un segundo comprimido libera el fármaco aproximadamente 3 horas a menos de 10 horas después de la ingestión de la forma farmacéutica, y el tercer comprimido libera el fármaco al menos 5 horas a aproximadamente 18 horas después de la ingestión de la forma farmacéutica. Es posible que la forma farmacéutica incluya más de tres comprimidos. Si bien la forma farmacéutica no incluirá generalmente más de un tercer comprimido, pueden utilizarse formas farmacéuticas que contienen más de tres comprimidos.
- 10 Alternativamente, cada unidad posológica en la cápsula puede comprender una pluralidad de perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco. Como es sabido en la técnica, las "perlas" que contienen fármaco se refieren a perlas hechas con fármaco y uno o más excipientes o polímeros. Pueden producirse perlas que contienen fármaco aplicando el fármaco a un soporte inerte, por ejemplo, las perlas de azúcar inertes recubiertas con el fármaco o creando un "núcleo" que comprende tanto el fármaco como uno o más excipientes. Como también se sabe, los "gránulos" y las "partículas" que contienen fármaco comprenden partículas de fármaco que pueden o no incluir uno o más excipientes o polímeros adicionales. A diferencia de las perlas que contienen fármaco, los gránulos y las partículas no contienen un soporte inerte. Los gránulos generalmente comprenden partículas de fármaco y requieren procesamiento adicional. Por lo general, las partículas son más pequeñas que los gránulos y no se procesan más. Aunque las perlas, gránulos y partículas pueden formularse para proporcionar liberación inmediata, las perlas y gránulos generalmente se emplean para proporcionar una liberación retardada.
- 15 35 En una realización, el compuesto está formulado para la administración tópica. Las formas farmacéuticas tópicas adecuadas incluyen lociones, cremas, ungüentos, y geles. Un "gel" es un sistema semisólido que contiene una dispersión del agente activo, es decir, inhibidor, en un vehículo líquido que se convierte en semisólido por la acción de un agente espesante o material polimérico disuelto o suspendido en el vehículo líquido. El líquido puede incluir un componente lipófilo, un componente acuoso o ambos. Algunas emulsiones pueden ser geles o incluir un componente de gel. Algunos geles, sin embargo, no son emulsiones porque no contienen una mezcla homogeneizada de componentes inmiscibles. Los métodos para preparar lociones, cremas, ungüentos y geles son bien conocidos en la técnica.
- 20 40 50 45 55 60 65 Los compuestos descritos en la presente invención pueden administrarse en combinación con otros compuestos activos. Estos compuestos incluyen, a título meramente enunciativo, analgésicos, medicamentos antiinflamatorios, antipiréticos, antidepresivos, antiepilepticos, antihistamínicos, antimigrañas, antimuscarínicos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, broncodilatadores, antiasmáticos, medicamentos cardiovasculares, corticosteroides, dopaminérgicos, electrolitos, fármacos gastrointestinales, relajantes musculares, agentes nutricionales, vitaminas, parasimpatomiméticos, estimulantes, anorexígeno y antinarcolépticos.
- Ejemplos específicos de compuestos que pueden administrarse de forma conjunta con los compuestos incluyen, a título meramente enunciativo, aceclofenac, acetaminofeno, adomexetina, almotriptan, alprazolam, amantadina, amcinonida, aminociclopropano, amitriptilina, amolodipina, amoxapina, anfetamina, aripiprazol, aspirina, atomoxetina, azasetron, azatadina, beclometasona, benactizina, benoxaprofeno, bermoprofeno, betametasona, bicifadina, bromocriptina, budesonida, buprenorfina, bupropion, buspirona, butorfanol, butriptilina, cafeína, carbamazepina, carbidopa, carisoprodol, celecoxib, clordiazepóxido, clorpromazina, salicilato de colina, citalopram, clomipramina, clonazepam, clonidina, clonitaceno, clorazepato, cloiazepam, cloxazolam, clozapina, codeína, corticosterona, cortisona, ciclobenzaprina, ciproheptadina, demexiptilina, desipramina, desomorfina, dexametasona, dexanabinol, sulfato de dextroanfetamina, dextromoramide, dextropropoxifeno, dezocina, diazepam, dibenzepina, diclofenac sódico, diflunisal, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidromorfina, dimetacrina, divalproxex, dizatRIPTAN, dolasetron, donepezil, dotiepina, doxepina, duloxetina, ergotamina, escitalopram, estazolam, etosuximida, etodolac, femoxetina, fenamatos, fenoprofeno, fentanilo, fludiazepam, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, flurbiprofeno, flutazolam, fluvoxamina, frovatriptano, gabapentina, galantamina, gepirona, ginkgo bilboa, granisetron, haloperidol, huperzina A, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxizina, ibuprofeno, imipramina, indiplon, indometacina, indoprofeno, iprindol, ipsapirona, ketaserina, ketoprofeno, ketorolac, lesopitron, levodopa, lipasa, lofepramina, lorazepam, loxapina,

maprotilina, mazindol, ácido mefenámico, melatonina, melitraceno, memantina, meperidina, meprobamato, mesalamina, metapramina, metaxalona, metadona, metanfetamina, metocarbamol, metildopa, metilfenidato, metilsalicilato, metisergid(e), metoclopramida, mianserina, mifepristona, milnacipran, minaprina, mirtazapina, moclobemida, modafinil (un antinarcoleptico), molindona, morfina, clorhidrato de morfina, nabumetona, nadolol, naproxeno, naratriptan, nefazodona, neurontin, nomifensina, nortriptilina, olanzapina, olsalazina, ondansetron, opipramol, orfenadrina, oxaflozano, oxaprazin, oxazepam, oxitriptan, oxicodona, oximorfona, pancrelipasa, parecoxib, paroxetina, pemolina, pentazocina, pepsina, perfenazina, fenacetina, fendimetrazina, fennmetrazina, fenilbutazona, fenitoína, fosfatidilserina, pimozida, pirlindol, piroxicam, pizotifen, pizotilina, pramipexol, prednisolona, prednisona, pregabalina, propanolol, propizepina, propoxifeno, protriptilina, quazepam, quinupramina, reboxitina, reserpina, risperidona, ritanserina, rivastigmina, rizatriptan, rofecoxib, ropinirol, rotigotina, salsalato, sertralina, sibutramina, sildenafil, sulfasalazina, sulindac, sumatriptan, tacrina, temazepam, tetrabenozina, tiazidas, tiroidiazina, tiotixeno, tiaprida, tiasipirona, tizanidina, tofacina, tolmetina, toloxatona, topiramato, tramadol, trazodona, triazolam, trifluoperazina, trimetobenzamida, trimipramina, tropisetron, valdecoxib, ácido valproico, venlafaxina, viloxazina, vitamina E, zimeldina, ziprasidona, zolmitriptan, zolpidem, zopiclona y los isómeros, las sales y las combinaciones de los mismos.

Pueden formularse agente(s) activo(s) adicional(es) para liberación inmediata, liberación controlada, o combinaciones de los mismos.

20 Usos

En ciertas realizaciones, la descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos tales como 7,8-dihidroxiflavona, profármacos y otros compuestos descritos en la presente invención para utilizar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con el BDNF y el TrkB en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el sujeto es diagnosticado con, exhibe síntomas de, o corre riesgo de padecer la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es depresión, ansiedad, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos del espectro autista, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático, demencia, neuropatía diabética, neuropatía periférica, obesidad, o accidente cerebrovascular.

En ciertas realizaciones, los usos descritos en la presente invención incluyen el uso en el tratamiento o la reducción del riesgo de trastornos asociados con la activación del receptor TrkB, incluyendo trastornos neurológicos, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos metabólicos en un sujeto. Ejemplos de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos incluyen depresión, ansiedad, Alzheimer, lesiones en el SNC y similares. Ejemplos de trastornos metabólicos incluyen obesidad e hiperfagia. Esto incluye la selección de un sujeto con o en riesgo de desarrollar el trastorno neurológico, trastorno neuropsiquiátrico, u obesidad, y la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente invención. El compuesto se puede administrar de forma sistémica (por ejemplo, por vía oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, intraperitoneal, transdérmica (por ejemplo, mediante un parche), extracorporeal, tópica, por inhalación, subcutánea o similar), por administración en el sistema nervioso central (por ejemplo, en el cerebro (por vía intracerebral o intraventricular), médula espinal o en el líquido cefalorraquídeo), o cualquier combinación de ellos.

El sujeto que lo necesite puede ser un paciente con un diagnóstico de depresión o ansiedad. Estas enfermedades y sus diagnósticos están muy claramente definidos en el "Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV)" (en inglés, «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)») publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana. Este manual establece criterios diagnósticos, descripciones y otra información que pautan la clasificación y el diagnóstico de los trastornos mentales y se utiliza comúnmente en el campo de la neuropsiquiatría. En ciertas realizaciones, el paciente recibe un antidepresivo o un medicamento antiansiolítico. En ciertas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado por un profesional de la salud mental (por ejemplo, un psiquiatra) con un trastorno de ansiedad o depresión. La ansiedad puede ser un síntoma de un problema de salud subyacente, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca.

El sujeto que lo necesite puede ser un paciente con diagnóstico de sobrepeso u obesidad. El sobrepeso y la obesidad pueden ser diagnosticados por profesionales de la salud o de la nutrición (por ejemplo, médicos, enfermeras, dietistas, etc.) cuando el índice de masa corporal (IMC) del paciente, una medición que compara el peso y la altura, está entre 25 kg/m² y 30 kg/m², y obeso cuando es superior a 30 kg/m².

También se proporciona un compuesto descrito en la presente invención para utilizar en la promoción de la neuroprotección en un sujeto. Esto incluye la selección de un sujeto que necesita neuroprotección y la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente invención. Un sujeto que necesita neuroprotección puede, por ejemplo, ser un sujeto que tiene esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o una lesión del sistema nervioso central. Una lesión del sistema nervioso central incluye, por ejemplo, una lesión cerebral, una lesión de la médula espinal o un episodio cerebrovascular (por ejemplo, un accidente cerebrovascular). Los métodos pueden comprender además la prueba de la eficacia de un compuesto descrito en la presente invención. Las pruebas de la eficacia pueden incluir, a título meramente enunciativo, toma de imágenes (por ejemplo, Imágenes por Resonancia Magnética (IRM)) y mediciones funcionales (por ejemplo, supervivencia o síntomas clínicos como el

análisis de patrones del habla, lógica, comprensión, memoria, estado de ánimo y orientación).

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de otros trastornos mentales o afecciones mediante la administración de cantidades eficaces de compuestos descritos en la presente invención. Los trastornos y afecciones mentales contemplados incluyen, entre otros, trastorno de estrés agudo, trastorno de adaptación, comportamiento antisocial de los adolescentes, comportamiento antisocial de los adultos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, agorafobia, trastorno relacionado con el alcohol, Alzheimer, trastorno amnésico, anorexia nerviosa, ansiedad, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autofagia, luto, bibliomanía, trastorno de apetito desenfrenado, trastorno bipolar, trastorno dismórfico corporal, bulimia nerviosa, trastorno del ritmo circadiano del sueño, adicción a la cocaína, distimia, exhibicionismo, trastorno de la identidad de género, enfermedad de Huntington, hipocondría, trastorno de personalidad múltiple, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva (TPOC), trastorno de estrés postraumático (TEPT), síndrome de Rett, sadomasoquismo y tartamudeo.

15 Depresión

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de la depresión con los compuestos descritos en la presente invención. La afección psicológica más común es la depresión. La depresión se puede dividir en varios tipos. La depresión mayor es la forma más grave de depresión caracterizada por un estado de ánimo deprimido, grave y persistente y pérdida de interés o placer en actividades normales acompañados por disminución de la energía, cambios en los hábitos de sueño, comportamiento inquieto, dificultad para concentrarse, pérdida del apetito, sentimientos de culpa o desesperanza, y en casos graves, síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios e incluso pensamientos suicidas. Un individuo típicamente tiene antecedentes (más de 2 semanas) de estado de ánimo triste y persistente, pérdida de interés o placer en actividades que antes disfrutaba, y sentimientos de culpa o desesperanza, comportamiento inquieto, dificultad para concentrarse, e incluso pensamientos suicidas para hacer un diagnóstico de depresión mayor. El inventario y escala de depresión de Beck, u otras pruebas de detección para la depresión, pueden ser útiles para diagnosticar la depresión.

La depresión mayor puede tratarse con medicamentos y/o asesoramiento. Los estudios han demostrado que la terapia con fármacos antidepresivos combinada con psicoterapia parece tener mejores resultados que cualquier terapia sola. Los medicamentos utilizados incluyen, a título meramente enunciativo, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), y algunos nuevos antidepresivos tales como bupropion, reboxetina, trazodona, venlafaxina y mitrazapina. Se necesitan medicamentos antipsicóticos para los pacientes que sufren de formas más graves de síntomas psicóticos tales como delirios o alucinaciones. Los tipos de psicoterapia que han demostrado ser particularmente eficaces para tratar la depresión incluyen la terapia interpersonal, la terapia de grupo y la terapia cognitivo-conductual.

Los usos terapéuticos alternativos incluyen el uso de productos herbarios para el manejo de enfermedades crónicas, tales como trastornos psiquiátricos, incluyendo ansiedad y depresión. Además, la hierba de San Juan (hipérico) ha ganado recientemente popularidad como un antidepresivo auxiliar en los Estados Unidos. El Instituto Nacional de Salud ha patrocinado recientemente un ensayo clínico de hipérico (*Hypericum*) que compara 50 a 150 mg/día de sertralina (*Zoloft*), 900 a 1800 mg/día de hierba de San Juan, y placebo en 300 pacientes con depresión mayor. La conclusión del estudio fue que la hierba de San Juan no fue más eficaz para tratar la depresión mayor de gravedad moderada que un placebo (NIH News Release, 9 de abril de 2002). Los efectos secundarios de la hierba de San Juan son leves y principalmente incluyen síntomas gastrointestinales y fatiga. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de proporcionar tratamientos alternativos, que sean más eficaces y que se asocien con menos efectos secundarios para tratar la depresión mayor.

Una segunda forma de depresión es la depresión crónica leve, también conocida como distimia. La distimia está presente la mayor parte del tiempo por un período de dos o más años en donde un individuo padece una disminución en su nivel general de energía, apetito y sueño, así como también tiene sentimientos de baja autoestima y desesperanza. Estos síntomas causan angustia y el individuo tiene dificultad para realizar las actividades cotidianas. Sin embargo, estos síntomas no son tan graves como los que se sienten en la depresión mayor. La causa y la persistencia de estos síntomas se deben a menudo a uno de los siguientes problemas: pérdida de un amigo, decepción sustancial en el trabajo o en el hogar, enfermedad prolongada o crónica y alcoholismo o drogadicción. Las personas que sufren de distimia tienen un mayor riesgo de sufrir episodios de depresión mayor. Esto produce un patrón de comportamiento llamado "depresión doble" en donde el individuo está ligeramente deprimido la mayor parte del tiempo, con síntomas periódicos de depresión mayor.

La forma menos grave de depresión es un estado de ánimo deprimido. Este es un estado emocional dominado por sentimientos de tristeza, lobreguez o vacío, que pueden estar asociados con la falta de energía. Los estados de ánimo deprimidos suelen ser respuestas temporales a un acontecimiento infeliz o estresante. Los tratamientos para tales afecciones son los mismos que se han mencionado anteriormente en los tratamientos para los trastornos depresivos leves.

65 Trastornos del espectro autista

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de los trastornos del espectro autista con los compuestos descritos en la presente invención. El trastorno del espectro autista, incluido el síndrome de Asperger, es un espectro de trastornos del desarrollo neurológico caracterizados por la disfunción en tres dimensiones conductuales fundamentales: comportamientos repetitivos, déficits sociales y déficits cognitivos. El dominio del comportamiento repetitivo implica comportamientos compulsivos, apegos inusuales a objetos, adherencia rígida a rutinas o rituales, y manierismos motores repetitivos tales como estereotipos y comportamientos auto-estimulantes. La dimensión del déficit social implica déficits en las interacciones sociales recíprocas, falta de contacto visual, disminución de la capacidad de mantener conversaciones y deterioro de las habilidades de interacción diaria. Los déficits cognitivos pueden incluir anomalías del lenguaje.

La administración de compuestos que se describen en la presente invención puede ser cuando un niño o un bebé muestra los signos iniciales de un trastorno del espectro autista u otro desarrollo social o conductual anormal, o en el momento de los hitos del desarrollo en bebés o niños que muestran signos tempranos de trastorno del espectro autista u otro desarrollo anormal o conductual. Una intervención terapéutica administrada durante este período podría restablecer la trayectoria del desarrollo del niño impidiendo la adquisición de impedimentos sociales de segundo orden.

Trastornos bipolares

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de los trastornos bipolares con los compuestos descritos en la presente invención. El trastorno bipolar afecta a hombres y mujeres por igual y suele aparecer entre los 15 y los 25 años de edad. A diferencia de la depresión unipolar mayor, la incidencia del trastorno bipolar no varía ampliamente en todo el mundo. La causa exacta es desconocida, pero está vinculada a áreas del cerebro que regulan el estado de ánimo, y tiene un fuerte componente genético. El "Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales" de la American Psychiatric Association describe dos tipos de trastorno bipolar, tipo I y tipo II. El tipo I (antes conocido como trastorno depresivo maníaco), ha habido al menos un episodio maníaco completo. Sin embargo, las personas con este tipo también pueden tener episodios de depresión mayor. En el trastorno de tipo II, los períodos de "hipomanía" implican síntomas maníacos más atenuados (menos graves) que se alternan con al menos un episodio depresivo mayor. Cuando los pacientes tienen una exacerbación aguda, pueden estar en estado maníaco, deprimido o mixto. La fase maníaca se caracteriza por un estado de ánimo elevado, hiperactividad, exceso de participación en actividades, autoestima inflada, tendencia a distraerse fácilmente o poca necesidad de dormir. En la fase depresiva, hay pérdida de autoestima, timidez, tristeza o riesgo de suicidio. Pueden predominar los episodios maníacos o los depresivos y pueden producirse algunos cambios de humor, o los patrones del cambio de humor pueden ser cíclicos. Al estar en cualquiera de las dos fases, los pacientes pueden ser alcohólicos o drogadictos, lo que empeora los síntomas.

El uso en el tratamiento de los trastornos bipolares varía dependiendo del estado del paciente. Durante una fase aguda, puede ser necesaria la hospitalización para controlar los síntomas. Para reducir el riesgo de cambio a manía, hipomanía o ciclos rápidos, se utiliza una combinación de un estabilizador del estado de ánimo (por ejemplo, litio; valproato) y/o antidepresivos (por ejemplo, bupropion) para controlar los trastornos bipolares. Aunque el litio se utiliza a menudo en el control de las recaídas maníacas y depresivas, se llevan a cabo normalmente una supervisión médica cuidadosa junto con el mantenimiento de la ingesta de sal, evitando los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y se realizan dietas de reducción de peso con el fin de reducir la posible insuficiencia renal. El valproato también se caracteriza por efectos secundarios graves tales como náuseas, vómitos, anorexia, acidez gástrica y diarrea. Por último, el uso de antidepresivos para suprimir el trastorno bipolar se suele supervisar para lograr la remisión sintomática. Por lo tanto, se necesitan usos terapéuticos más seguros en la técnica para reducir los efectos secundarios graves asociados con los tratamientos actuales de los trastornos bipolares.

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de los trastornos ciclotípicos con los compuestos descritos en la presente invención. Los trastornos ciclotípicos son similares a los trastornos bipolares, pero menos exagerados. Los trastornos ciclotípicos se caracterizan por etapas de cambios leves en el estado de ánimo con etapas de depresión y excitación leves (hipomanía). Los cambios en el estado de ánimo son muy irregulares y abruptos, pero la gravedad de los cambios es menor. La ciclotimia se trata como los trastornos bipolares, aunque a menudo no tan agresivamente. Por lo tanto, se necesitan tratamientos más seguros en la técnica.

Trastornos de ansiedad

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de los trastornos de ansiedad con los compuestos descritos en la presente invención. Los trastornos de ansiedad, los ataques de pánico y la agorafobia son afecciones que se presentan como una manifestación de trastornos primarios del estado de ánimo, como la depresión. La ansiedad es un sentimiento de aprensión o miedo que persiste debido a la percepción de un individuo de estrés persistente e implacable. La ansiedad suele ir acompañada de diversos síntomas físicos tales como espasmos, temblores, tensión muscular, dolores de cabeza, sudoración (por ejemplo, sudores nocturnos), sequedad en la boca o dificultad para tragar. Algunas personas también reportan mareos, una frecuencia cardíaca rápida o irregular, aumento de la frecuencia respiratoria, diarrea o necesidad frecuente de orinar cuando están ansiosos. También son comunes la

- fatiga, el estado de ánimo irritable, las dificultades para dormir, la disminución de la concentración, los problemas sexuales o las pesadillas. Algunas personas son más sensibles al estrés y, por lo tanto, tienen más probabilidades de desarrollar trastornos de ansiedad. La propensión a sucumbir a los ataques de ansiedad puede deberse a la predisposición genética o a la exposición previa (por ejemplo, en la infancia) a ciertas tensiones.
- 5 El tratamiento de los trastornos de ansiedad incluye pruebas diagnósticas de la función de la tiroides y diferencial sanguíneo, así como un electrocardiograma (EKG). Si la ansiedad no está acompañada por algún signo o síntoma físico preocupante, se recomienda una derivación a un profesional de la salud mental. La psicoterapia tal como la terapia cognitiva-conductual (TCC) junto con la medicación benzodiazepinas, que facilitan las acciones del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso, son los más eficaces en casos graves de ansiedad. Además de estos tratamientos, se ha demostrado que el uso de antidepresivos tales como imipramina y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) paroxetina produce un beneficio antiánsiedad para los pacientes que sufren de ansiedad. El tratamiento con benzodiazepinas, sin embargo, está acompañado de fatiga, somnolencia e inestabilidad. Después de tratamientos sucesivos con benzodiazepinas, los pacientes a menudo desarrollan dependencia del fármaco y, por lo tanto, se requiere una cuidadosa vigilancia médica. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de proporcionar tratamientos que proporcionen menos farmacodependencia junto con una reducción de los efectos secundarios y los costos.
- 10 En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de los trastornos de pánico con los compuestos descritos en la presente invención. El trastorno de pánico, uno de los trastornos de ansiedad, se caracteriza por ataques repetidos e inesperados de miedo y ansiedad intensos. Los ataques de pánico generalmente no están relacionados con una situación particular y típicamente "alcanzan su punto máximo" dentro de diez minutos de su inicio. Se desconoce la causa exacta del trastorno de pánico, pero se asocia con múltiples factores fisiológicos. El trastorno de pánico puede ocurrir con o sin agorafobia, pero la agorafobia se desarrolla en un tercio de los casos.
- 15 En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de la agorafobia con los compuestos descritos en la presente invención. La agorafobia es un trastorno que se caracteriza por evitar las multitudes y los lugares abiertos y públicos, especialmente si no se dispone de escape o asistencia de inmediato. El desarrollo de la agorafobia puede implicar un comportamiento aprendido, ya que refleja el temor de sufrir ataques de pánico en entornos sin protección, y a veces la asociación de los ataques de pánico con áreas donde se han producido. El trastorno de pánico puede ocurrir en los niños, pero la edad promedio de inicio es de 25 años. El trastorno de pánico también afecta a los adultos de mediana edad y a los adultos mayores. Los estudios han demostrado que las mujeres tienen 2 a 3 veces más probabilidades de verse afectadas.
- 20 En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento del trastorno de pánico con los compuestos descritos en la presente invención. Los síntomas del trastorno de pánico incluyen dificultad para respirar, mareos, palpitaciones, temblores, sudoración, asfixia, náuseas, entumecimiento, dolor en el pecho, sofocos o escalofríos, miedo a morir, miedo a perder el control, o miedo a volverse loco. Los síntomas de agorafobia incluyen ansiedad sobre estar en lugares donde el escape puede ser difícil, miedo a estar solo, miedo a perder el control en un lugar público, sensación de impotencia, o sentimientos de desprendimiento. Los tratamientos para ambos trastornos son similares al tratamiento de la ansiedad. Los medicamentos antidepresivos se usan típicamente para el tratamiento de muchas personas con trastorno de pánico y agorafobia, incluyendo los SSRI tal como Paxil. También se utilizan terapias conductuales junto con la terapia farmacológica, incluidas técnicas de relajación, imágenes mentales agradables y terapia conductual cognitiva para reestructurar interpretaciones distorsionadas y dañinas de situaciones particulares.
- 25 En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento del trastorno por déficit de atención (TDA) con los compuestos descritos en la presente invención. Los síntomas incluyen niveles de atención, concentración, actividad, distracción e impulsividad inapropiados para el desarrollo. Hay tres subcategorías de trastorno por déficit de atención:
- 30 (1) trastorno por déficit de atención/hiperactividad del tipo combinado; (2) trastorno por déficit de atención/hiperactividad del tipo predominantemente inatento; y (3) trastorno por déficit de atención/hiperactividad del tipo predominantemente hiperactivo o impulsivo.
- 35 Una estrategia de tratamiento típica para TDA es el uso de medicamentos psicotrópicos tales como Dexedine (dextroanfetamina), Ritalin (metilfenidato) y Cylert (pemolina de magnesio). Los antidepresivos (tal como amitriptilina o fluoxetina), los tranquilizantes (tal como tioridazina), el agonista alfa-adrenérgico (clonidina) y la cafeína también han sido destinados al tratamiento del TDA. La desventaja de estos fármacos es la falta de información a largo plazo sobre el efecto que tienen estos fármacos en el desarrollo cognitivo y emocional de los niños con TDA. Además, medicamentos tales como antidepresivos, tranquilizantes y cafeína han tenido poco éxito. Se ha llevado a cabo una cantidad significativa de investigación en el estudio de tratamientos terapéuticos psicológicos, tal como el manejo de contingencias (por ejemplo, aislamiento), el tratamiento cognitivo-conductual (por ejemplo, auto-monitoreo, auto-instrucción verbal, estrategias de resolución de problemas y auto-refuerzo), asesoramiento para padres y psicoterapia individual. Los estudios que utilizan estas técnicas han dado resultados mixtos y no se han realizado estudios que combinen intervenciones psicológicas con medicamentos estimulantes. Por lo tanto, se les enseña a los padres a manejar los síntomas y a dirigir la energía del niño hacia caminos constructivos y educativos.
- 40
- 45 Trastorno por déficit de atención (TDA)
- 50 En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de los trastornos por déficit de atención (TDA) con los compuestos descritos en la presente invención. Los síntomas incluyen niveles de atención, concentración, actividad, distracción e impulsividad inapropiados para el desarrollo. Hay tres subcategorías de trastorno por déficit de atención:
- 55 (1) trastorno por déficit de atención/hiperactividad del tipo combinado; (2) trastorno por déficit de atención/hiperactividad del tipo predominantemente inatento; y (3) trastorno por déficit de atención/hiperactividad del tipo predominantemente hiperactivo o impulsivo.
- 60 Una estrategia de tratamiento típica para TDA es el uso de medicamentos psicotrópicos tales como Dexedine (dextroanfetamina), Ritalin (metilfenidato) y Cylert (pemolina de magnesio). Los antidepresivos (tal como amitriptilina o fluoxetina), los tranquilizantes (tal como tioridazina), el agonista alfa-adrenérgico (clonidina) y la cafeína también han sido destinados al tratamiento del TDA. La desventaja de estos fármacos es la falta de información a largo plazo sobre el efecto que tienen estos fármacos en el desarrollo cognitivo y emocional de los niños con TDA. Además, medicamentos tales como antidepresivos, tranquilizantes y cafeína han tenido poco éxito. Se ha llevado a cabo una cantidad significativa de investigación en el estudio de tratamientos terapéuticos psicológicos, tal como el manejo de contingencias (por ejemplo, aislamiento), el tratamiento cognitivo-conductual (por ejemplo, auto-monitoreo, auto-instrucción verbal, estrategias de resolución de problemas y auto-refuerzo), asesoramiento para padres y psicoterapia individual. Los estudios que utilizan estas técnicas han dado resultados mixtos y no se han realizado estudios que combinen intervenciones psicológicas con medicamentos estimulantes. Por lo tanto, se les enseña a los padres a manejar los síntomas y a dirigir la energía del niño hacia caminos constructivos y educativos.
- 65

Trastornos del sueño

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de los trastornos del sueño con los compuestos descritos en la presente invención. Un trastorno del sueño es un patrón disruptivo del sueño que puede incluir dificultad: para conciliar el sueño o permanecer dormido, quedarse dormido en momentos inapropiados, tiempo total excesivo de sueño o comportamientos anormales asociados con el sueño. Hay más de 100 trastornos diferentes del sueño y del despertar. Se pueden agrupar en cuatro categorías principales: problemas para permanecer dormido o conciliar el sueño (insomnio, por ejemplo), problemas para permanecer despierto (percepción errónea del estado de sueño, por ejemplo), problemas con el cumplimiento de un horario regular de sueño (hipersomnias, tal como narcolepsia, por ejemplo), y comportamientos disruptivos del sueño (sonambulismo, por ejemplo). Tanto el insomnio como los comportamientos disruptivos del sueño pueden ser resultados directos de un paciente que sufre de un trastorno psicológico tal como la depresión o la ansiedad.

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento del insomnio con los compuestos descritos en la presente invención. El insomnio incluye cualquier combinación de dificultad para dormir, permanecer dormido, vigilia intermitente y despertar temprano en la mañana y puede llevar a los siguientes trastornos: psicofisiológicos, síndrome de fase de sueño retardada, trastorno hipnótico-dependiente, y trastorno del sueño dependiente de estimulantes. Los episodios pueden ser transitorios (2-3 semanas) o crónicos. Los factores comunes asociados con el insomnio son la depresión, la ansiedad, el estrés, la enfermedad, la cafeína, el alcoholismo, la medicación, la enfermedad, el malestar físico, y los hábitos de sueño contraproducentes tales como la hora de acostarse temprano y las siestas diurnas. El tratamiento del insomnio está relacionado con la causa. Si hay una causa física o psicológica obvia (como la depresión), es el primer foco de tratamiento.

Los comportamientos disruptivos del sueño incluyen el trastorno de terrores nocturnos, sonambulismo o trastornos de conducta durante el sueño REM (un tipo de psicosis relacionada con la falta de sueño REM y la falta de sueños). Los síntomas de los comportamientos disruptivos del sueño son estado de ánimo deprimido, ansiedad, apatía, dificultad para concentrarse, irritabilidad, fatiga diurna, somnolencia y dificultad para dormir. Una vez más, el tratamiento de los comportamientos disruptivos del sueño a menudo está relacionado con la causa. Si hay una causa física o psicológica obvia, es el primer foco de tratamiento.

30 Trastorno de estrés postraumático (TEPT)

En un aspecto de la presente descripción, el trastorno psiquiátrico a tratar es el TEPT. El TEPT se define en el DSM-IV como un trastorno de ansiedad que un individuo puede desarrollar después de la exposición a un acontecimiento traumático, y se caracteriza por (1) volver a sufrir el hecho traumático, tales como pesadillas recurrentes, recuerdos intrusivos del hecho, reexperimentaciones de un hecho traumático, respuestas fisiológicas y psicológicas a señales internas o externas relacionadas con el hecho, etc.; (2) evitación persistente de pensamientos, personas o lugares asociados con el hecho; (3) insensibilidad en la capacidad de respuesta general, como el desapego emocional, afecto restringido o pérdida de interés en las actividades; y (4) persistencia del aumento de la activación, tal como una respuesta exagerada de sobresaltos, hipervigilancia, irritabilidad o dificultad para dormir, etc. En los Estados Unidos de América, la prevalencia del TEPT durante toda la vida es al menos del 1%, y en las poblaciones de alto riesgo, tales como los veteranos de combate o las víctimas de violencia criminal, la prevalencia se reporta entre el 3 y el 58%; el TEPT es por lo tanto una preocupación considerable de salud pública.

45 Esquizofrenia

En ciertas realizaciones, la descripción contempla el tratamiento de la esquizofrenia con los compuestos descritos en la presente invención. La esquizofrenia se caracteriza por una ruptura de los procesos del pensamiento y por una escasa capacidad de respuesta emocional y generalmente está acompañada de disfunción social u ocupacional. A menudo se describe en términos de síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos pueden incluir delirios, discurso y pensamiento desorganizados, y alucinaciones táctiles, auditivas, visuales, olfatorias y gustatorias, típicamente consideradas como manifestaciones de psicosis. Los síntomas positivos generalmente responden bien a los medicamentos. Los síntomas negativos son déficits de respuestas emocionales normales o de otros procesos de pensamiento, y no responden tan bien a los medicamentos. Comúnmente incluyen apatía o emociones mitigadas, pobreza del habla, incapacidad de sentir placer, falta de deseo de formar relaciones y falta de motivación. Las investigaciones sugieren que los síntomas negativos contribuyen más a la mala calidad de vida, a la discapacidad funcional y a la carga para los demás que los síntomas positivos. Las personas con síntomas negativos prominentes suelen tener antecedentes de mala adaptación antes de la aparición de la enfermedad, y la respuesta a los medicamentos suele ser limitada.

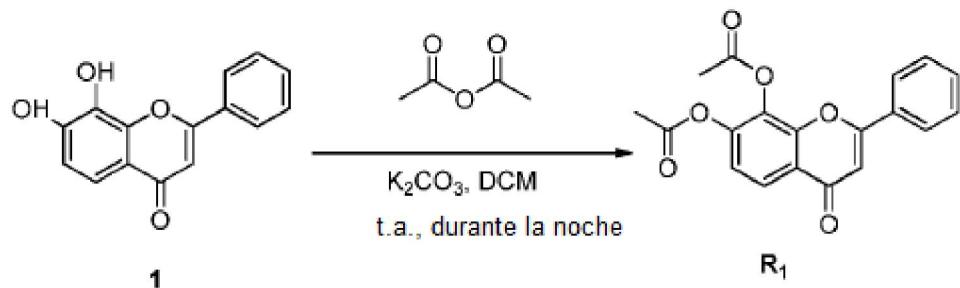
60 El inicio de los síntomas de la esquizofrenia ocurre típicamente en la edad adulta joven. El diagnóstico suele implicar que el paciente cumpla tres criterios. El primero son los síntomas característicos, en los que el paciente tiene dos o más síntomas durante más de un mes, incluyendo delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento catatónico y síntomas negativos. El segundo es la disfunción social u ocupacional. El tercero es una duración significativa, generalmente de unos seis meses. El tratamiento es generalmente medicamentos antipsicóticos, a menudo en combinación con apoyos psicológicos y sociales.

Un sujeto sometido a tratamiento con los compuestos de la descripción puede mostrar una mejoría en uno o más síntomas asociados con el trastorno psiquiátrico. Para una descripción de los síntomas pertinentes, véase, por ejemplo, el DSM-IV ((1994) Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (en inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (4^a edición, Asociación Psiquiátrica Estadounidense (en inglés, American Psychiatric Association, Washington D.C.)). La eficacia de los compuestos de la descripción puede evaluarse utilizando cualquier método de evaluación clínicamente reconocido para medir una reducción de uno o más síntomas del trastorno psiquiátrico en particular. Por ejemplo, en el experimento 7 de la solicitud de PCT WO02/078629 se describen ejemplos de esos métodos de evaluación. "Alivio de los síntomas", en el contexto de un trastorno conductual, se refiere a la mejora de la función social o psicológica o la salud de un paciente, según lo evaluado por cualquier medición aceptada en la técnica. Preferiblemente, el "alivio de los síntomas" es una disminución clínicamente reconocible de los síntomas descritos en DSM-IV-TR (Asociación Psiquiátrica Estadounidense, 2000). La función psicosocial de un paciente puede evaluarse utilizando las mediciones estándar proporcionadas en DSM-IV-TR (Asociación Psiquiátrica Estadounidense, 2001), tal como la Escala de Evaluación Global del funcionamiento y la escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional.

EJEMPLOS

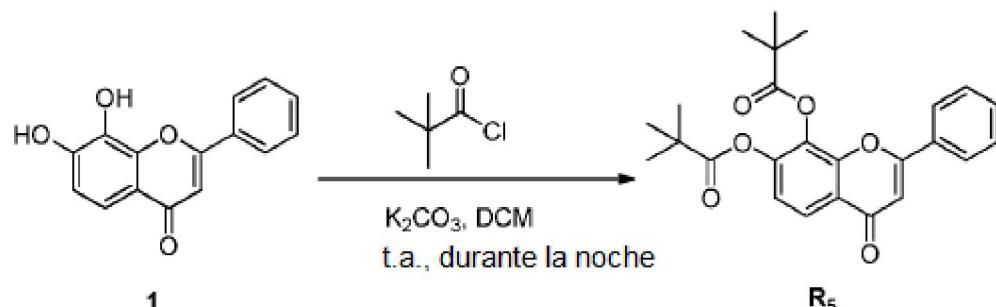
Se prepararon derivados de flavonas sustituidas (véase la figura 1) con una pureza de > 95%, por ¹H RMN, HPLC (HPLC, 254 nm). La ruta sintética se ilustra en los esquemas siguientes. Los materiales de partida se adquirieron típicamente de fuentes comerciales.

Los compuestos que caen fuera del alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.
Procedimiento de preparación de diacetato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo



Se agregó el compuesto 1 (100 mg, 0,4 mmol) a una suspensión de K₂CO₃ (342 mg, 2,5 mmol) y anhídrido acético (0,1 ml, 0,8 mmol) en DCM. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (71 mg, rendimiento: 53,3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,58-7,61(m, 3H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,48(s, 3H), 2,37(s, 3H). Pureza: 99,8% (254 nm); EM: 339,0 [M+1]⁺

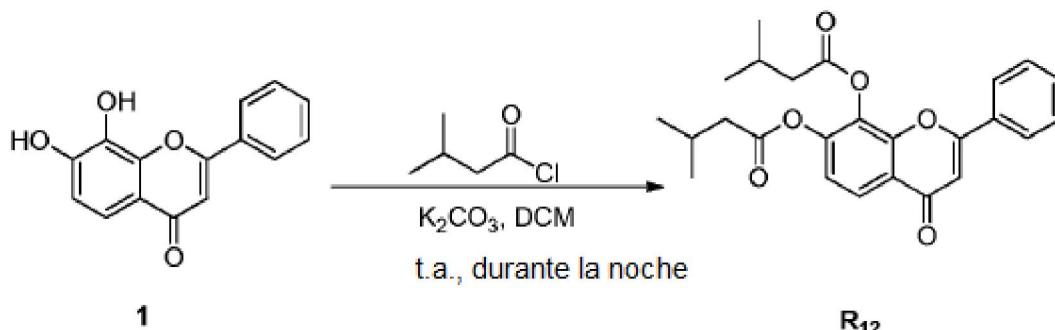
Preparación de bis(2,2-dimetilpropanoato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo compuesto R₅



5

Se agregó el compuesto 1 (150 mg, 0,6 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (341 mg, 2,48 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,2 ml, 1,2 mmol) en DCM. Después de agitar a t.a. durante toda la noche, se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido rojo (52 mg, rendimiento: 20,9%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 7,50-7,55(m, 3H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 1,45(s, 9H), 1,35(s, 9H). Pureza: 99,6% (254 nm); EM: 445,1 [M+1]⁺

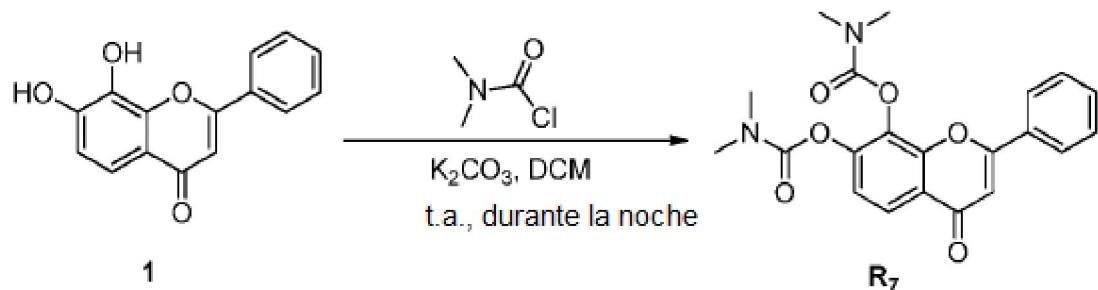
Preparación de bis(3-metilbutanoato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo compuesto R₁₂



15 Se agregó el compuesto 1 (150 mg, 0,6 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (341 mg, 2,48 mmol) y cloruro de isovalerilo (0,2 ml, 1,2 mmol) en DCM. Después de agitar a t.a. durante toda la noche, se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (57 mg, rendimiento: 23,1%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 7,48-7,55(m, 3H), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,59 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,49 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,24-2,32(m, 2H), 1,09-1,11(m, 12H). Pureza: 99,6% (254 nm); EM: 445,0 [M+1]⁺

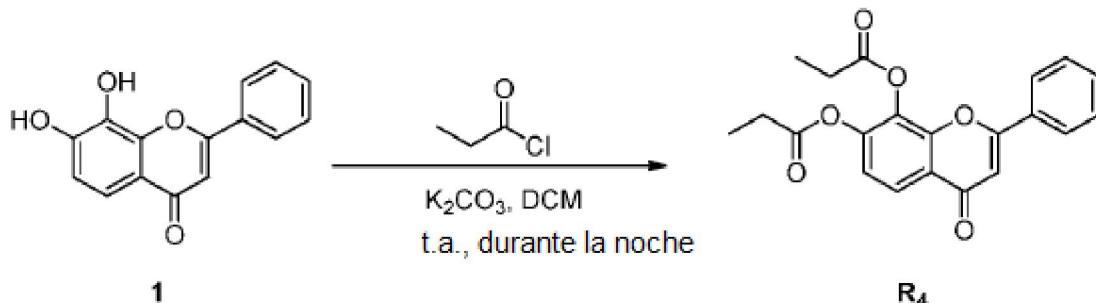
20

Preparación de bis(dimetilcarbamato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo compuesto R₇



Se agregó el compuesto 1 (200 mg, 0,8 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (458 mg, 3,3 mmol) y cloruro de dimetilcarbamilo (0,3 ml, 1,7 mmol) en DCM. Después de agitar a t.a. durante toda la noche, se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (53 mg, rendimiento: 15,9%, Lote#: MC0777-38-1). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,49-7,54(m, 3H), 7,32-7,34 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,15(s, 3H), 3,11(s, 3H), 3,05(s, 3H). Pureza: 98,2% (254 nm); EM: 397,0 [M+1]⁺

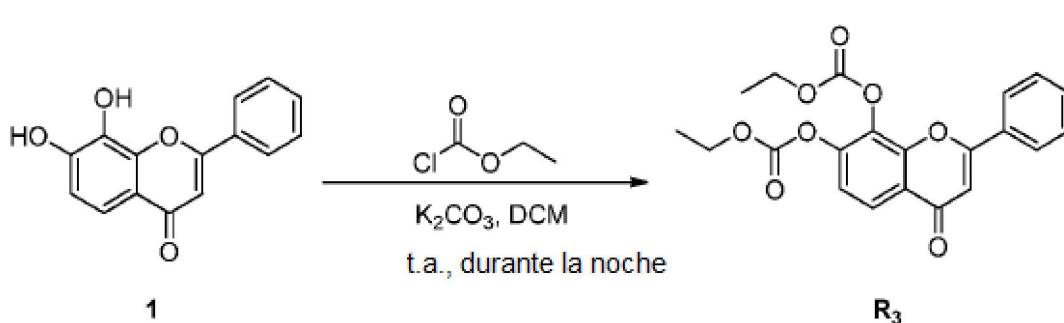
Preparación de dipropionato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo compuesto R₄



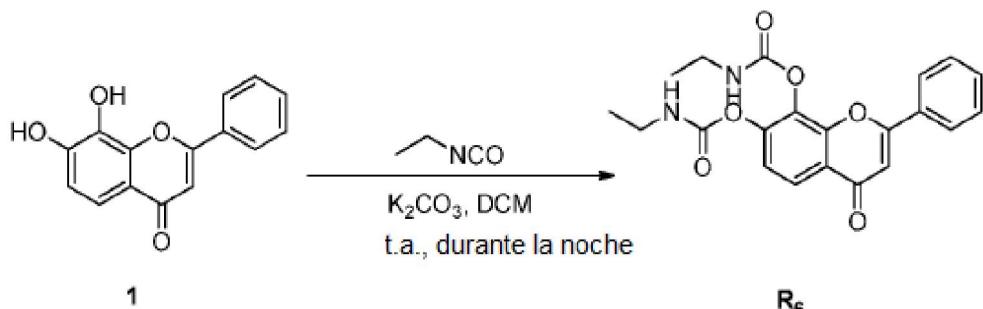
10

Se agregó el compuesto 1 (200 mg, 0,8 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (458 mg, 3,3 mmol) y cloruro de propionilo (0,3 ml, 1,7 mmol) en DCM. Después de agitar a t.a. durante toda la noche, se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido amarillo (51 mg, rendimiento: 17,4%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,51-7,55(m, 3H), 7,25-7,27 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65(q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,38(t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,31(t, $J = 7,6$ Hz, 3H). Pureza: 95,5% (254 nm); EM: 367,0 [$M+1$]⁺

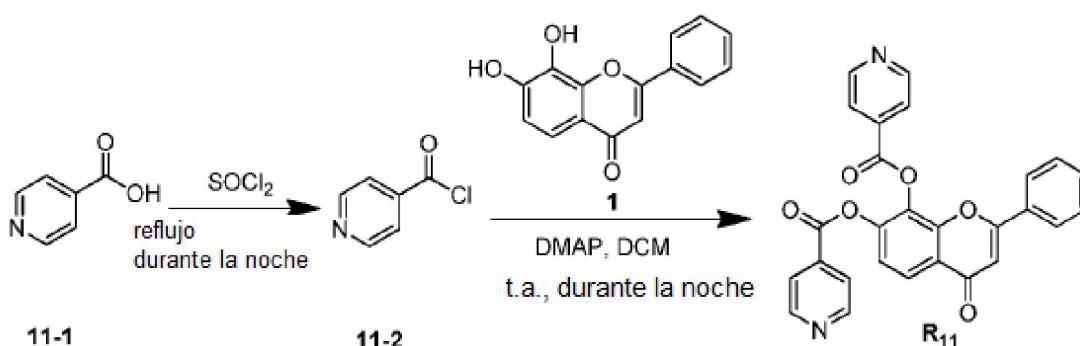
Preparación de (4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-dil) dicarbonato de dietilo compuesto R₃



Se agregó el compuesto 1 (200 mg, 0,8 mmol) a una suspensión de K_2CO_3 (458 mg, 3,3 mmol) y cloroformiato de etilo (0,3 ml, 1,7 mmol) en DCM. Después de agitar a t.a. durante toda la noche, se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (50 mg, rendimiento: 15,9%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,50-7,56(m, 3H), 7,35-7,38 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,35-4,43 (m, 4H), 1,41-1,44(m, 6H). Pureza: 96,0% (254 nm); EM: 399,0 [M+1]⁺

Preparación de bis(ethylcarbamato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo compuesto R₆

- 5 Se agregó el compuesto 1 (200 mg, 0,8 mmol) a una suspensión de K₂CO₃ (458 mg, 3,3 mmol) e isocianato de etilo (0,3 ml, 1,7 mmol) en DCM. Después de agitar a t.a. durante toda la noche, se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (70 mg, rendimiento: 22,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,28-7,30 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,45-5,46 (m, 1H), 5,22-5,23 (m, 1H), 3,32-3,54 (m, 4H), 1,23-1,30 (m, 6H). Pureza: 99,8% (254 nm); EM: 397,1 [M+1]⁺
- 10

Preparación de diisonicotinato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo compuesto R₁₁

- 15 Una solución de compuesto 11-1 (600 mg, 4,9 mmol) en SOCl₂ (20 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche bajo atmósfera de Ar. Luego, se evaporó la mezcla resultante bajo presión reducida para eliminar el SOCl₂, se utilizó el residuo para la siguiente etapa directamente sin más purificación.
- 20 Se agregó el compuesto 1 (200 mg, 0,8 mmol) a una solución de DMAP (1,2 g, 4,8 mmol) y el compuesto 11-2 (690 mg, 4,9 mmol) en DCM (5 ml), y se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se filtró y evaporó la mezcla bajo presión reducida. Se lavó el residuo con éter etílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (80 mg, rendimiento: 21,9%). Se confirmó el producto por HPLC, LCMS y ¹H RMN. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99-8,00 (m, 2H), 7,91-7,92 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 6,86 (s, 1H). Pureza: 93,7% (254 nm); EM: 465,0 [M+1]⁺
- 25

Preparación de ésteres de aminoácidos

- 30 La figura 2 ilustra la preparación de ciertos derivados de aminoácidos. A una solución de 2 mmol de 7,8-dihidroxiflavona (1) en 10 ml de piridina anhidra se le agregaron 4 mmol de 2. Después de enfriarse en un baño de hielo, se agregó DCC (4 mmol) y se continuó agitando durante 24 horas. Se agregó diclorometano y se filtraron los subproductos insolubles. Se concentró el filtrado por evaporación rotativa a menos de 35°C y luego se evaporó dos veces del tolueno para eliminar cualquier piridina residual. La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice con hexano/EtOAc (65/35) proporcionó 3 como una espuma blanca o sólido.
- 35

A una solución de 0,5 mmol de 3 en 10 ml de THF se agregaron 10 ml de HCl 4 N en dioxano. Despues de la agitación durante la noche, se agregaron 40 ml de éter y se recogió el sólido por filtración al vacío para proporcionar 4 como sal di o mono HCl.

- 40 2a: R = N-Bocglicina

2b: R = N-Boc-L-alanina
 2c: R = N-Boc-L-valina
 2d: R = N-Boc-sarcosina
 2e: R = N-Boc-b-Alanina
 5 2f: R = N-Boc-N-metil-b-Alanina
 3a: R = N-Bocglicina (rendimiento del 25 %)
 3b: R = N-Boc-L-alanina (rendimiento del 60%)
 3c: R = N-Boc-L-valina (rendimiento del 44%)
 10 3d: R = N-Boc-sarcosina (rendimiento del 30%)
 3e: R = N-Boc-b-Alanina (rendimiento del 80%)
 3f: R = N-Boc-N-metil-b-Alanina (rendimiento del 35%)
 4a: R = Glicina (rendimiento del 89 %)
 4b: R = L-Alanina (rendimiento del 90%)
 15 4c: R = L-Valina (rendimiento del 66%)
 4d: R = Sarcosina (rendimiento del 92 %)
 4e: R = b-Alanina (rendimiento del 93%)
 4f: R = N-metil-b-Alanina (rendimiento del 96%)

20 Compuesto preparado por el mismo método o similar al proporcionado anteriormente

20 Diclorhidrato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diil-bis(2-aminoacetato)

25 ^1H RMN (300MHz, D_2O) δ 7,95 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,74 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 4,79 (s, 15H), 4,45 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,70 (s, 1H). LC 90%; EM: calculado: 368,34; encontrado: 396,1 (M + 1). Análisis elemental: calculado C: 49,69, encontrado C: 49,62; EM: calculado H: 4,39, encontrado H: 4,45, LC: calculado N 6,10, encontrado: 6,10, calculado Cl: 15,44, encontrado Cl: 15,36.

Diclorhidrato de (2S, 2'S)-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diil-bis(2-aminopropanoato)

30 ^1H RMN (300MHz, D_2O) δ 7,94 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,46 (m, 4H), 6,78(s, 1H), 4,77 (m, 2H), 1,83 (d, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,45 (m, 1H). LC: 0,13 alanina. EM: calculado: 396,36, encontrado: 397,1 (M+1). Análisis elemental: calculado C: 52,73, encontrado C: 52,83; EM: calculado H: 4,85, encontrado H: 4,79, LC: calculado N 5,86, encontrado: 5,82, calculado Cl: 14,82, encontrado Cl: 14,90.

35 Diclorhidrato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diil-bis(3-aminopropanoato)

40 ^1H RMN (300MHz, D_2O) δ 7,73 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,50(m, 3H), 7,40 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,83 (m, H), 3,39 (m, 4H), 3,374 (d, 2H), 3,37 (m, 2H). LC: 100%. EM: calculado: 396,36, encontrado: 397,1 (M+1). Análisis elemental: calculado C: 52,73, encontrado C: 52,55; EM: calculado H: 4,85, encontrado H: 4,80, LC: calculado N 5,86, encontrado: 5,92, calculado Cl: 14,82, encontrado Cl: 14,99.

Diclorhidrato de (2S, 2'S)-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diil-bis(2-amino-3-metilbutanoato).

45 ^1H RMN (300MHz, D_2O) δ 7,88 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,77 (s, H), 4,49 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,19 (m, 9H), 1,06 (m, 4H). LC: 0,15 eq. valina. EM: calculado: 452,5, encontrado: 453,2 (M+1). Análisis elemental: calculado C: 55,07, encontrado C: 54,87; EM: calculado H: 5,95, encontrado H: 45,82, LC: calculado N 5,14, encontrado: 5,22, calculado Cl: 13,00, encontrado Cl: 13,08.

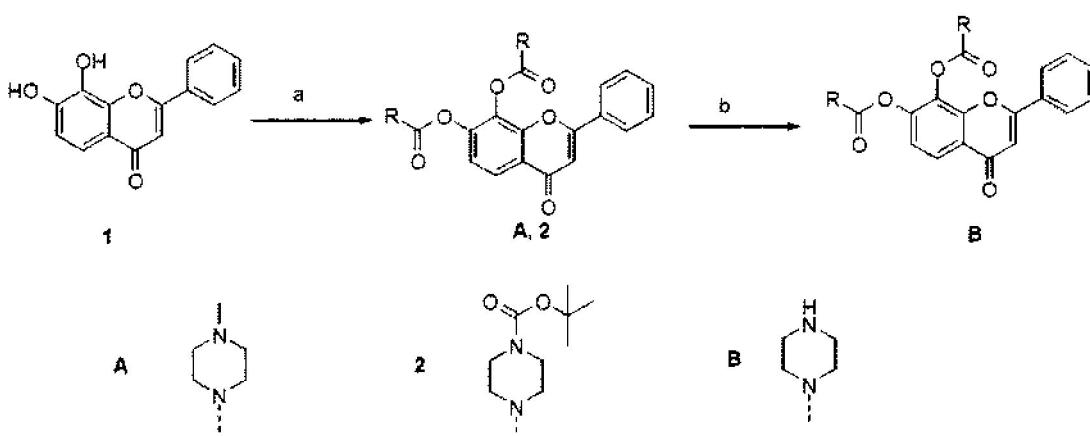
Diclorhidrato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diil-bis(3-metilaminopropanoato)

50 ^1H RMN (300MHz, D_2O) δ 7,94 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,47(m, 3H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,83 (m, H), 3,43 (m, 4H), 3,28 (d, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,77(s, 3H), 2,72 (s, 3H). LC: 100%. EM: calculado: 424,45, encontrado: 425,2 (Parental+1). Análisis elemental: calculado C: 52,85, encontrado C: 53,09; EM: calculado H: 5,44, encontrado H: 5,18, LC: calculado N 5,36, encontrado: 5,30, calculado Cl: 14,92, encontrado Cl: 14,96.

55 Diclorhidrato de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diil-bis(2-(metilamino)acetato)

60 ^1H RMN (300MHz, D_2O) δ 7,94 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,48(m, 5H), 6,80 (s, 1H), 4,80 (m, H), 4,55 (s, 2H), 4,53 (d, 2H), 2,93 (d, 7H). LC: 90%. EM: calculado: 396,36, encontrado: fragmentado. RMN: Análisis elemental: calculado C: 53,74, encontrado C: 53,58; calculado H: 4,72, encontrado H: 4,69, LC: calculado N 5,97, encontrado: 5,90, calculado Cl: 15,11, encontrado Cl: 15,02.

Bis(piperazin-1-carboxilato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo y bis(4-metilpiperazin-1-carboxilato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo



Compuesto A - bis(4-metilpiperazin-1-carboxilato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo. A una solución de 1-metilpiperazina (3,9 g, 39,2 mmol) en THF seco (100 ml) se le agregó trifosgeno (3,9 g, 13,1 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó a 0 °C. Se eliminó el disolvente bajo vacío, luego se agregaron acetona (100 ml), agua (10 ml) y piridina (10 ml) al residuo. Se volvió a enfriar la mezcla a 0 °C y se agregó el compuesto 1 (1,0 g, 3,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y se agregó agua (100 ml), luego se extrajo con EtOAc (100 ml 3 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto A (0,40 g, rendimiento 20,2 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,85-3,58 (m, 8H), 2,53-2,45 (m, 8H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); >98% at 214 nm, MS (ESI) m/z = 507,2 [M+H]⁺.

Compuesto 2. El procedimiento fue el mismo que el anterior para dar 0,81 g como sólido blanco (rendimiento del 30,4 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,31(d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,78-3,45 (m, 16H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H).

Compuesto B - diclorhidrato de bis(piperazin-1-carboxilato) de 4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7,8-diilo. A una solución del compuesto 2 (0,5 g, 0,74 mmol) en dioxano (5 ml) se le agregó HCl 2 M/dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se recogió el precipitado por filtración y luego se lavó con MeOH y Et₂O para dar el compuesto B (270,0 mg, rendimiento 48,5%, 2 eq. sal HCl) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): (ppm) 9,78-9,45 (br, 4H), 7,99-7,95 (m, 3H), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,05-3,70 (m, 8H), 3,27-3,14 (m, 8H); >98% a 214 nm, EM (ESI) m/z = 479,1 [M+H]⁺.

Estudios de metabolismo

Los estudios de metabolismo indican que el grupo catecol es conjugado por glucuronidación, sulfatación y metilación en el hígado, lo que conduce a la mala biodisponibilidad oral tras la administración oral. Un estudio farmacocinético en ratones C57BL6 muestra que el 7,8-DHF exhibe aproximadamente un 5% de biodisponibilidad oral. La mayor parte de 7,8-DHF se conjuga y metaboliza dentro de 30 min. Se sintetizaron los derivados con diversas fracciones en el grupo catecol en 7,8-DHF. Se controlaron estos derivados para determinar la estabilidad microsómica intestinal, la estabilidad microsómica hepática y la estabilidad plasmática. Además, se examinaron compuestos con estabilidad química favorable y permeabilidad al Caco-2.

Notablemente, R7 es estable tanto en tampón de pH 1,2 como 7,4, lo que indica que este derivado tiene una estabilidad química deseable. R7 y R13 fueron seleccionados para analizar sus perfiles farmacocinéticos *in vivo*. Se examinó la concentración de 7,8-DHF en el cerebro en diferentes momentos después de administrar 72,5 mg/kg por vía oral, que es el equivalente molecular de 50 mg/kg de 7,8-DHF. En el plasma, 7,8-DHF alcanzó un máximo de alrededor de 100 min para R13, mientras que la administración del compuesto parental 7,8-DHF, ocurrió a 10 min. La biodisponibilidad oral de R13 fue de alrededor del 10%. El profármaco R13 alargó significativamente la disponibilidad cerebral de 7,8-DHF y las concentraciones máximas tuvieron lugar a las 4 h, mientras que 7,8-DHF parental no fue detectable después de las 4 h (Figura 4).

Se probó el carbamato R7. R7 muestra aproximadamente un 35% de biodisponibilidad oral. Las concentraciones plasmáticas de 7,8-DHF de R7 (78 mg/kg aproximadamente 50 mg/kg de dosis de compuesto parental) son más altas que el compuesto parental, 7,8-DHF (50 mg/kg P.O.) tras la administración oral. 7,8-DHF fue detectable en el plasma a las 8 h, lo que indica que el profármaco puede liberar 7,8-DHF de forma sostenible en el sistema de circulación. Por consiguiente, su semivida t_{1/2} es de aproximadamente 195 min con Tmáx = 60 min. La Cmáx en plasma de [7,8-DHF] para (7,8-DHF) parental es de 70 ng/ml, mientras que R7 es de 262 ng/ml. La relación de R7/compuesto parental de

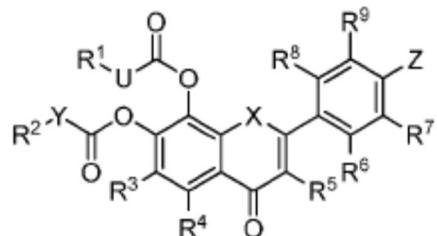
AUC_{último} es 46949/6500= 7,2.

La señalización de TrkB en cerebros de ratón se monitoreó del estudio farmacocinético in vivo. El análisis de inmunotransferencia demuestra que se activaron potente mente TrkB y sus señales de p-Akt corriente abajo tras la administración oral de R7, lo cual está estrechamente correlacionado con las concentraciones de 7,8-DHF en plasma. El estudio farmacodinámico (PD) se ajusta bien a los datos farmacocinéticos in vivo, subrayando que el 7,8-DHF liberado de R7 activa las señales de TrkB de larga duración en el cerebro de ratón.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula I:

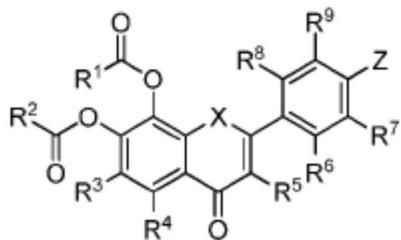
5



Fórmula I

o sus sales en donde:

- 10 X es S o NH;
U e Y son, cada uno, O, S, NH, N-alquilo, o CH₂;
Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 15 R¹ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoílo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfínico, alquilsulfónico, arilsulfónico, carbociclico, o arilo, donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 20 R² es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoílo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfínico, alquilsulfónico, arilsulfónico, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 25 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoílo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfínico, alquilsulfónico, arilsulfónico, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 30 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoílo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfínico, alquilsulfónico, arilsulfónico, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y
R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamooílo, N-etilcarbamooílo, N,N-dimetilcarbamooílo, N,N-dietil-carbamooílo, N-metil-N-etilcarbamooílo, metiltio, etiltio, metilsulfínico, etilsulfínico, mesilo, etilsulfónico, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoílo, N-ethylsulfamoílo, N,N-dimethylsulfamoílo, N,N-dietilsulfamoílo, N-metil-N-ethylsulfamoílo, carbociclico, arilo o heterociclico;
- 35 donde alquilo significa un hidrocarburo de cadena recta no cíclica o ramificado, insaturado o saturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;
carbociclico significa un alquilo no aromático, mono o policíclico; y
heterociclico significa un sistema anular mono o policíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, y donde el sistema anular mono o policíclico se selecciona entre anillos aromáticos, no aromáticos o una mezcla de anillos aromáticos y no aromáticos.
- 40 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde U e Y son NH o Nalquilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde U e Y son oxígeno.
- 45 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R1 y R2 son alquilo.
5. Un compuesto que tiene Fórmula II:



Fórmula II

- 5 o sus sales en donde:
- X es S o NH;
- Z es hidrógeno, amino, diaminoalquilo, o heterociclico tal como pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 10 R¹ y R² son un heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, arilo, o heterociclico, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁵ iguales o diferentes;
- 15 R¹⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxi, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclico, o arilo, donde R¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁶ iguales o diferentes; y
- 20 R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxy, metilamilo, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamooilo, N-etylcarbamooilo, N,N-dimetilcarbamooilo, N,N-dietil-carbamooilo, N-metil-N-etylcarbamooilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-ethylsulfamoilo, N,N-dimethylsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-ethylsulfamoilo, carbociclico, arilo o heterociclico;
- 25 donde alquilo significa un hidrocarburo de cadena recta no cíclica o ramificado, insaturado o saturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono;
- carbociclico significa un alquilo no aromático, mono o policíclico; y
- heterociclico significa un sistema anular mono o policíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, y donde el sistema anular mono o policíclico se selecciona entre anillos aromáticos, no aromáticos o una mezcla de anillos aromáticos y no aromáticos.
- 30
6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R1 y R2 son piridinilo.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, donde la composición farmacéutica está en forma de comprimido, cápsula, píldora o solución inyectable.
- 40
9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7 u 8, para utilizar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con BDNF y TrkB en un sujeto, donde la enfermedad o afección es depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, ansiedad, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos del espectro autista, trastorno de estrés postraumático, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia, neuropatía diabética, neuropatía periférica, obesidad o accidente cerebrovascular.
- 45
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 u 8 para utilizar de acuerdo con la reivindicación 9 donde se diagnostica al sujeto con, que presenta síntomas de, o está en riesgo de padecer la enfermedad o afección.
- 50
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 u 8 para utilizar de acuerdo con la reivindicación 9, donde la

enfermedad es depresión y la composición farmacéutica se administra en combinación con un antidepresivo.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 u 8, para utilizar de acuerdo con la reivindicación 11, donde el antidepresivo es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, o vilazodona, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina tal como la desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, venlafaxina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico tal como mianserina y mirtazapina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina tal como atomoxetina, mazindol, reboxetina, viloxazina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina tal como bupropion, un potenciador selectivo de la recaptación de serotonina tal como tianeptina y amineptina, un desinhibidor de norepinefrina-dopamina tal como agomelatina, un antidepresivo tricíclico tal como amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, un inhibidor de monoamina oxidasa tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, selegilina, trancipromina.

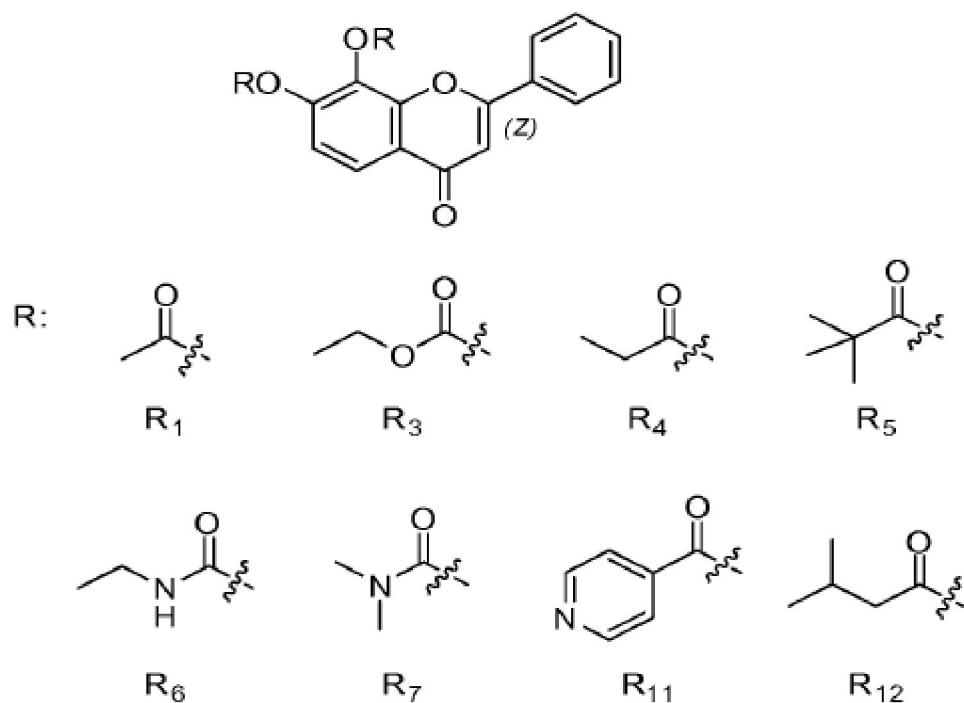


FIG. 1

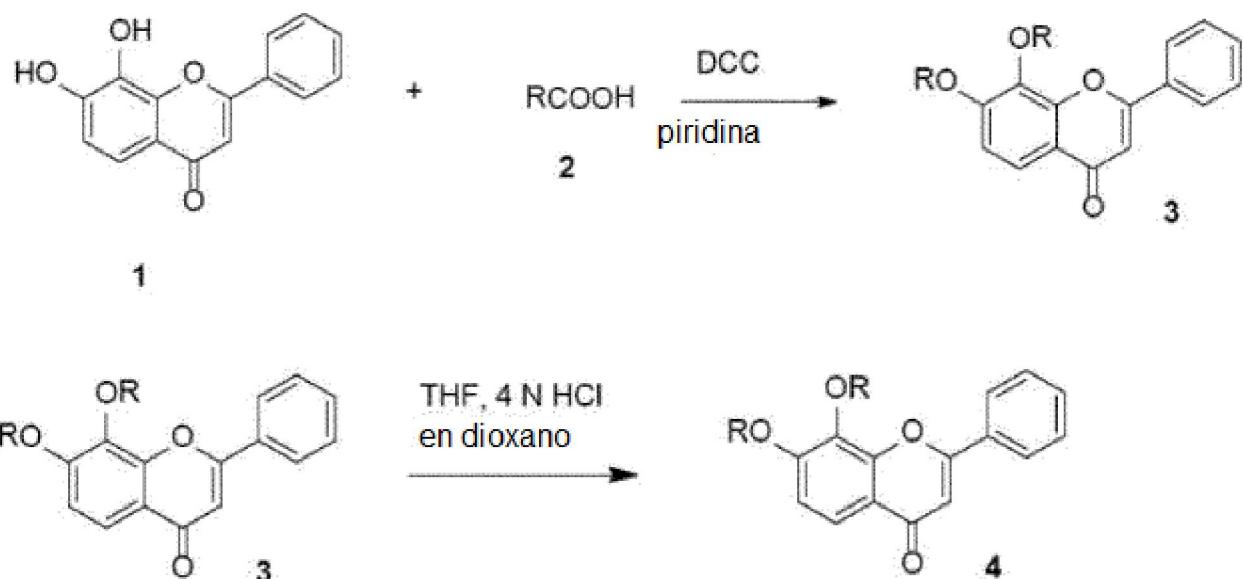


FIG. 2

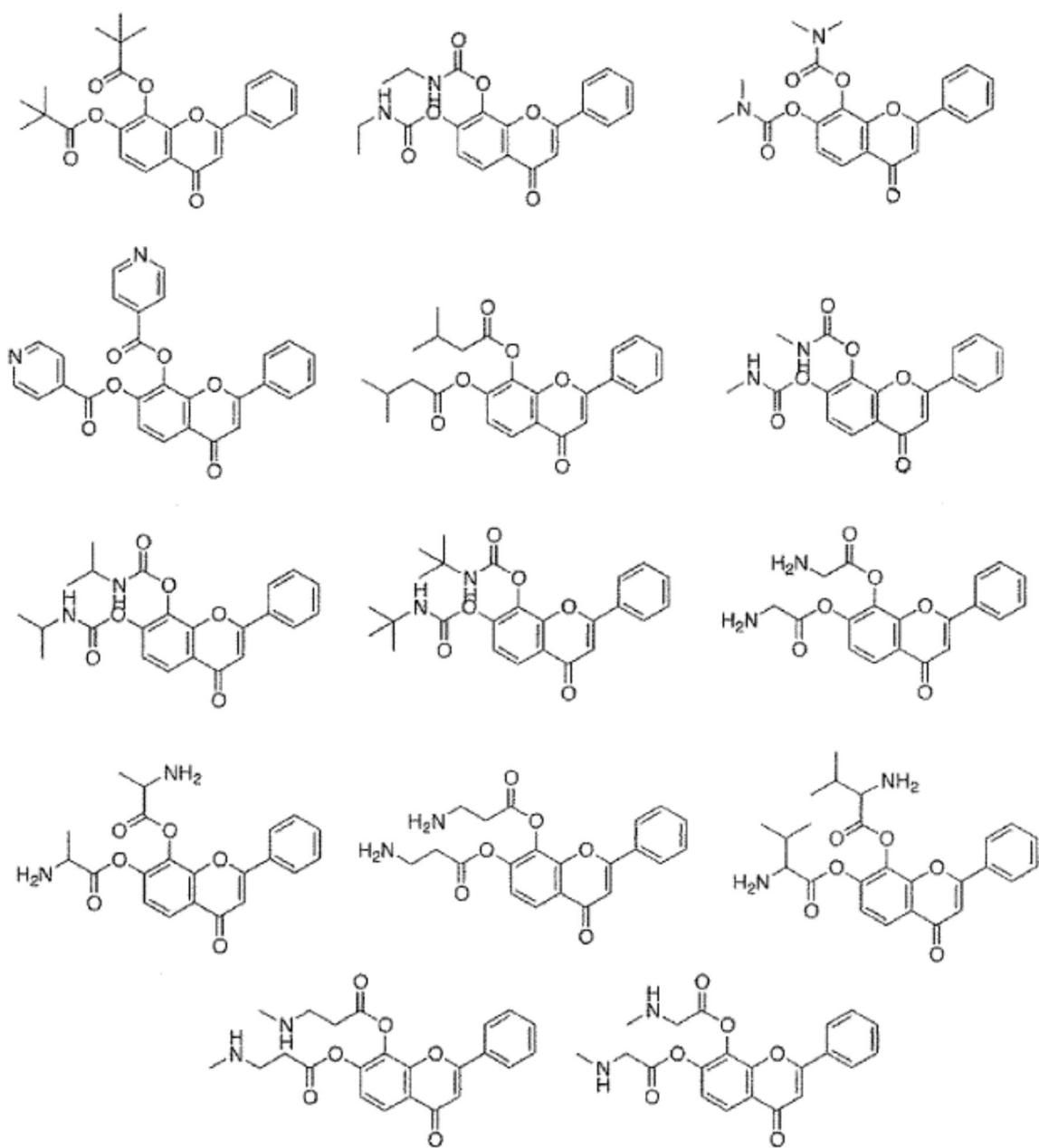
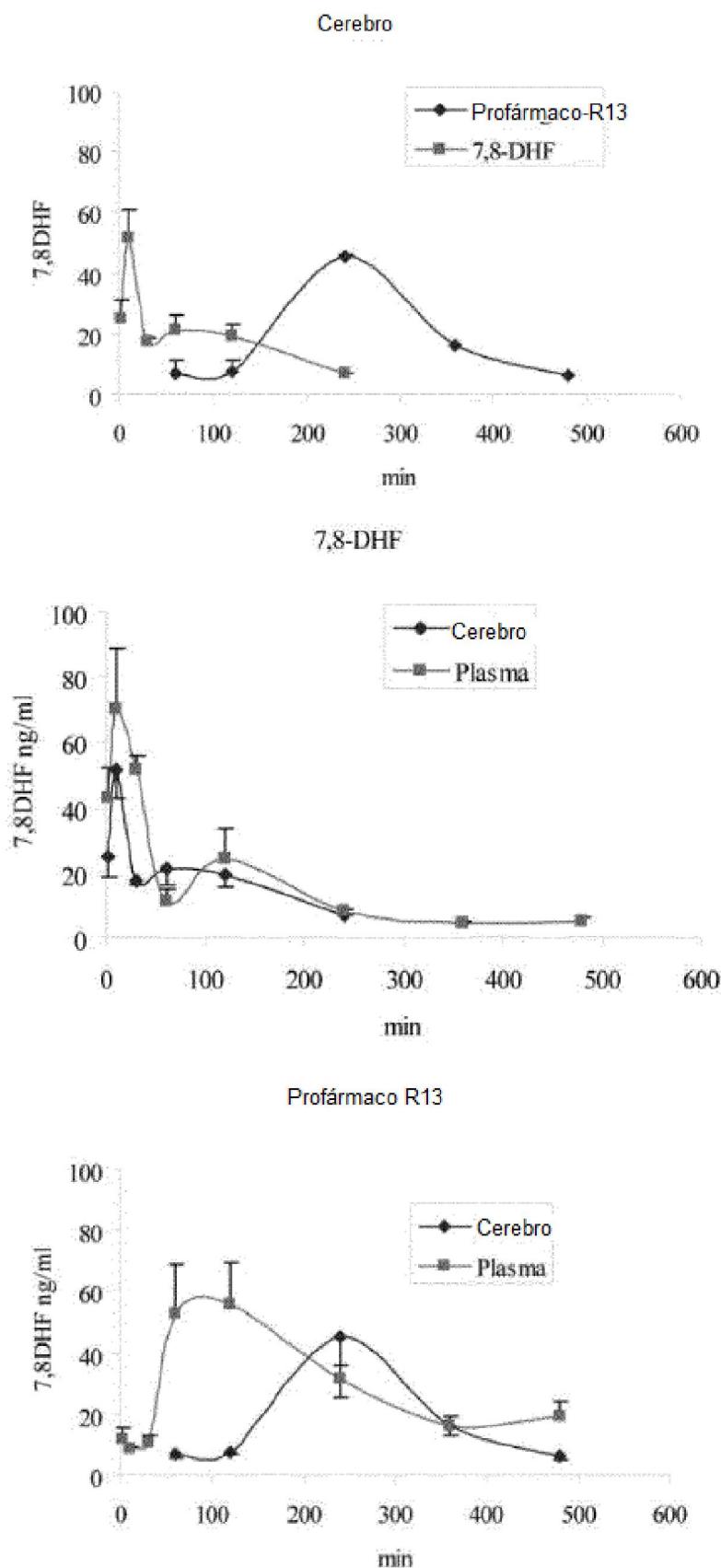
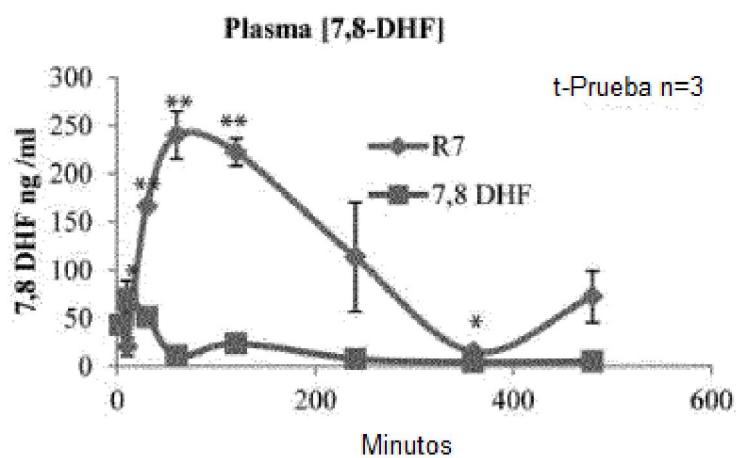
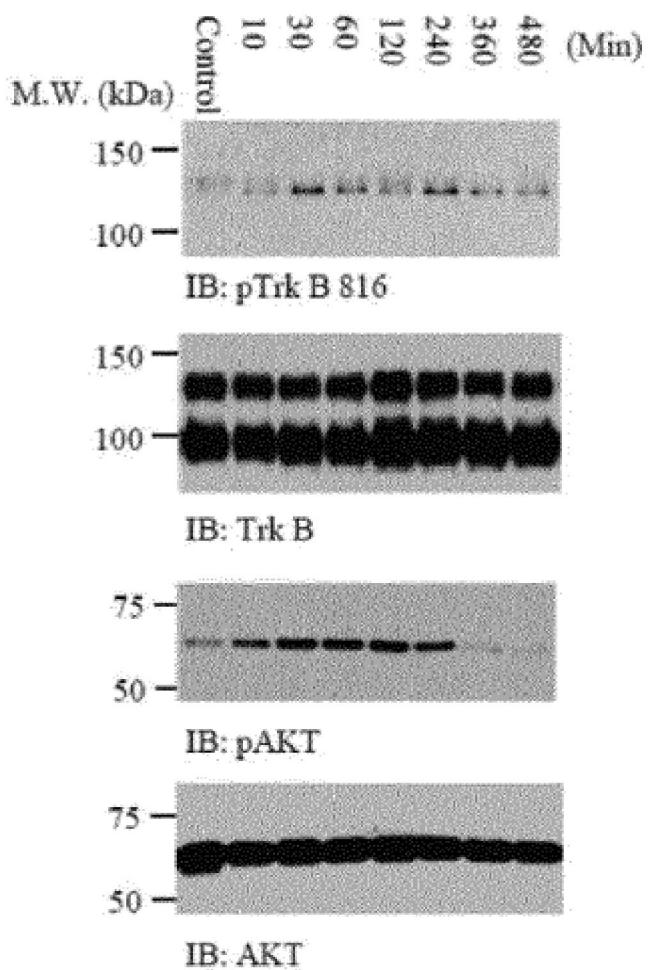


FIG. 3

**FIG. 4**

**FIG. 5****FIG. 6**