

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 972**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2019 PCT/US2019/045585**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2020 WO20033604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2019 E 19847006 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024 EP 3833343**

54 Título: **Derivados heterocíclicos de flavona, composiciones y métodos relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

07.08.2018 US 201862715764 P

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

02.07.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YE, KEQIANG

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 974 972 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 heterocíclicos de flavona, composiciones y métodos relacionados con los mismos

5 ANTECEDENTES

Las neurotrofinas son factores de crecimiento que regulan el desarrollo y el mantenimiento del sistema nervioso periférico y central. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es un miembro de la familia de las neurotrofinas, que incluye factor de crecimiento nervioso (NGF), NT-3 y NT-4/5. La unión del BDNF a su receptor relacionado, TrkB, desencadena su dimerización mediante cambios conformacionales y autofosforilación de restos de tirosina, dando como resultado la activación de las tres vías de señalización principales - proteína activada por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y fosfolipasa C- γ 1 (PLC- γ 1). Diversos estudios han mostrado enlaces entre BDNF y TrkB en afecciones tales como depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett y demencia, así como 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.

Se ha informado que ciertos derivados de 7,8-dihidroxi-flavona promueven la neurogénesis y presentan potentes efectos antidepresivos. Véase Liu et al., *J Med Chem*, 2010, 53 (23), pp 8274-8286. Véanse también los documentos de patente WO/2014/018741, WO/2010/011836, WO/2010/107866 y WO 2011/156479. El documento de patente WO/2014/018741 se refiere a derivados heterocíclicos de flavona para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad de BDNF y TrkB. Como los derivados de 7,8-dihidroxi-flavona son el catecol y los compuestos que contienen fenilo, tienen una tendencia a ser eliminados en el aparato circulatorio tras la oxidación, glucuronidación, sulfatación o metilación. Por lo tanto, existe una necesidad de identificar derivados de flavona mejorados con propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Se ha informado de beneficios para la salud de los compuestos flavonoides en varias referencias, que incluyen propiedades neuroprotectoras y antineoplásicas. 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 n.º US 2010/0179210. También se han sintetizado previamente derivados de compuestos de 3-hidroxi-quinola y se han desvelado informes de su fluorescencia y actividades biológicas. Véase Yushchenko et al., 2006, *Tetrahedron Letters*, 47, 905-8; Krejci et al., solicitud PCT n.º US 2010/0022587.

Las referencias citadas por este documento no son una admisión de estado de la técnica.

40 SUMARIO

La presente divulgación se refiere a derivados heterocíclicos sustituidos de flavona. Los compuestos de la invención reivindicados en el presente documento y denominados en el presente documento como 'compuestos de la invención reivindicada' son:

- 45 4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzoniitrilo o una sal del mismo, y
4-(6-oxo-2-(trifluorometil)-3,6-dihidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzoniitrilo o una sal del mismo.

En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención reivindicada, y a su uso en métodos de prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad de BDNF y TrkB, tales como depresión, accidente cerebrovascular, síndrome de Rett, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención reivindicada desvelados en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, píldora o disolución para inyección. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está en disolución acuosa esterilizada y de pH tamponado que comprende opcionalmente un sacárido o polisacárido.

En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica desvelada en el presente documento para su uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con BDNF y TrkB en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado de, presenta síntomas de, o está en riesgo de 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, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia, neuropatía diabética, neuropatía periférica, obesidad, lesión de nervios periféricos, dolor o accidente cerebrovascular. En ciertas

realizaciones, la composición farmacéutica para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluye un método de mejora de la memoria, por ejemplo, en un sujeto diagnosticado de una demencia o enfermedad o afección relacionada con TrkB.

5 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 desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán, venlafaxina, un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, tal como mianserina y mirtazapino, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, tal como atomoxetina, mazindol, reboxetina, viloxazina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina, tal como bupropión, un potenciador selectivo de la recaptación de serotonina, tal como tianeptina y aminaptina, un desinhibidor de norepinefrina-dopamina, tal como agomelatina, un antidepresivo tricíclico, tal como amitriptilina, clomipramina, doxepino, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, un inhibidor de la monoamina oxidasa, tal como isocarboxazid, moclobemida, fenzelina, selegilina, tranilcipromina.

15 En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al uso de un compuesto desvelado en el presente documento en la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección relacionada con BDNF y TrkB.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La Figura 1A ilustra la preparación del compuesto designado CF3-CN con el nombre químico 4-(6-oxo-2-(trifluorometil)-3,6-dihidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzocarbonitrilo. Reactivos y condiciones: (a) Ac₂O, piridina, DCM, 0 °C, 3 h; (b) AlCl₃, 180 °C, 3 h; (c) H₂SO₄, HNO₃, 0 °C, 30 min; (d) BnBr, K₂CO₃, ACN, 70 °C, durante la noche; (e) DMSO, NH₃·H₂O, 50 °C, 2 h; (f) DCM, BBr₃, ta, 2 h; (g) 4-formilbenzocarbonitrilo, DMF, NaH, ta, 5 h; (h) DMSO, I₂, 130 °C, 1h; (i) DMF, TFAA, ta, 3 h; (j) MeOH, Fe, 50 °C, durante la noche.

30 La Figura 1B ilustra la preparación del compuesto designado RM-CN con el nombre químico 4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzocarbonitrilo. Reactivos y condiciones: (a) Ac₂O, piridina, DCM, 0 °C, 3 h; (b) AlCl₃, 180 °C, 3 h; (c) H₂SO₄, HNO₃, 0 °C, 30 min; (d) BnBr, K₂CO₃, ACN, 70 °C, durante la noche; (e) DMBNH₂, DMF, ta, 3 h; (f) Na₂S₂O₄, EtOH, reflujo, durante la noche; (g) CDI, THF, ta, 3 h; (h) CH₃I, K₂CO₃, DMF, 80 °C, durante la noche; (i) 20 % de Pd(OH)₂/C, H₂, ta, durante la noche; U) 4-bromobenzaldehído, NaH, THF, ta, durante la noche; (k) I₂, DMSO, 130 °C, 2 h; (l) TfoH, tolueno, 140 °C, durante la noche; (m) Zn(CN)₂, trifenilfosfina, acetato de paladio, 140 °C, durante la noche.

35 La Figura 2A muestra datos que indican que CF3-CN previene o revierte la pérdida sináptica en el hipocampo de ratones 5XFAD. Se analizaron las espinas dendríticas de la capa dendrítica apical de la región CA1 por tinción de Golgi. (Barra de escala, 5 μm). Arriba está el análisis cuantitativo de la densidad de espinas.

40 La Figura 2B muestra el análisis cuantitativo de la densidad sináptica en ratones 5XFAD tratados con vehículo y CF3-CN. Los ratones 5XFAD muestran una densidad sináptica reducida, que fue revertida por CF3-CN.

45 La Figura 2C muestra datos de LTP del potencial posináptico excitatorio de campo (fEPSP) inducido por 3XTBS (estimulación en ráfagas theta) (cuatro impulsos a 100 Hz, repetidos tres veces con un intervalo de 200 ms). Los trazados mostrados son fEPSP representativos registrados en el momento de tiempo 1 (5XFAD tratados con vehículo) y 2 (ratones 5XFAD tratados con CF3-CN). La magnitud de LTP en ratones 5XFAD es significativamente menor en ratones transgénicos con vehículo, y el tratamiento con CF3-CN revirtió la alteración de LTP. (n=5 en cada grupo. Los datos se presentan como media ± EEM. *p < 0,05, ratones tratados con vehículo frente a CF3-CN).

50 La Figura 3A muestra datos que indican que CF3-CN disminuye la deposición de placas de Aβ en ratones 5XFAD. Inmunohistoquímica de depósitos de Aβ en ratones 5XFAD

55 La Figura 3B muestra el análisis cuantitativo de placas de amiloide para Aβ. La deposición de amiloide en ratones 5XFAD disminuyó significativamente por CF3-CN administrado por vía oral.

60 La Figura 3C muestra datos que indican que CF3-CN mejora el aprendizaje espacial y la memoria de ratones 5XFAD, es decir, mejora las funciones cognitivas en ratones 5XFAD. Los ratones 5XFAD (n = 8-10/grupo) administrados por vía oral con vehículo de control o diferentes dosis de CF3-CN fueron entrenados en el laberinto acuático durante cinco días. Área bajo curva de latencia (ABC latencia) en comparación con ratones 5XFAD tratados con vehículo.

La Figura 3D muestra datos sobre el porcentaje de tiempo pasado en el cuadrante objetivo.

La Figura 4 muestra datos que indican que CF3-CN inhibe la activación de AEP. Se evaluó el procesamiento de APP y Tau por AEP por transferencia Western. CF3-CN inhibió significativamente la activación de AEP por la reducción de la formación de escisiones de AEP, que atenuó la escisión de Tau y APP.

5 DISCUSIÓN DETALLADA

Términos

10 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

15 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. En el supuesto caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecen aquellas en esta sección, a menos que se establezca lo contrario.

20 También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares únicamente y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente divulgación estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

25 Realizaciones de la presente divulgación se empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas de sintético orgánico química, bioquímica, biología, biología molecular, farmacología, y similares, que están dentro de la experiencia de la técnica. Técnicas de este tipo se explican detalladamente en la bibliografía.

30 Debe señalarse que, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, que siguen, se hará referencia a varios términos que se debe definir que tienen los siguientes significados, a menos que sea evidente una intención contraria.

35 Con respecto a una estructura química, se entiende que la reivindicación de compuestos que son racémicos engloba todos los isómeros, tautómeros, enantiómeros o diaestereómeros, a menos que se especifique de otro modo que es una composición de exceso de un isómero específico. Por ejemplo, un isómero/enantiómero se puede proporcionar, en algunas realizaciones, sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también se puede denominar "ópticamente enriquecido", "enantioméricamente enriquecido", "enantioméricamente puro" y "no racémico", como se usa indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a composiciones en las que la cantidad de un enantiómero es mayor que la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, superior a 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero S significa un preparado del compuesto que tiene más de aproximadamente el 50 % en peso del enantiómero S con respecto al peso total del preparado (por ejemplo, peso total de los isómeros S y R), tal como al menos aproximadamente el 75 % en peso, además tal como al menos aproximadamente el 80 % en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser muy superior a aproximadamente el 80 % en peso, proporcionando una preparación "sustancialmente enantioméricamente enriquecida", "sustancialmente enantioméricamente pura" o "sustancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos aproximadamente el 85 % en peso de un enantiómero con respecto al peso total de la preparación, tal como al menos aproximadamente el 90 % en peso, y además tal como al menos aproximadamente el 95 % en peso. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento está constituido por al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero. En otras realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 99 % en peso de un enantiómero.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tautómero" es un tipo de isómero que incluye dos o más compuestos interconvertibles resultantes de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio en valencia (por ejemplo, un enlace sencillo a un doble enlace, un triple enlace a un doble enlace, o un triple enlace a un enlace sencillo, o viceversa). "Tautomerización" incluye tautomerización prototrópica o de cambio de protón, que se considera un subconjunto de química ácido-base. La "tautomerización prototrópica" o "tautomerización de cambio de protón" implica la migración de un protón acompañada por cambios en el orden de enlace. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen temperatura, disolvente y pH. Donde la tautomerización sea posible (por ejemplo, en disolución), se puede lograr un equilibrio químico de tautómeros. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautómero) se puede catalizar por ácido o base o pueden ocurrir sin la acción o presencia de un agente externo. Las tautomerizaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tautomerizaciones ceto-enol; amidaimida; lactama-lactima; enamina-imina; y enamina-enamina (una diferente). Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.

60 Tal como se utiliza en el presente documento, una "flavona" se refiere a cualquier compuesto que comprenda un sistema de anillos de 2-fenil-4H-cromen-4-ona.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquilo" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada, insaturado o saturado, tal como los que contienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono, normalmente 1 a 6 átomos de carbono. Dentro de cualquier realización, en el presente documento alquilo puede referirse a un alquilo con 1 a 6 carbonos (alquilo C₁₋₆). Alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo o n-nonilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o isopentilo. Los alquilos insaturados contienen al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (denominados un "alqueno" o "alquino", respectivamente). Los alquenos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen etileno, propileno, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutileno, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y similares; mientras que los alquinos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen acetileno, propino, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo.

Los alquilos mono- o policíclicos no aromáticos se denominan en el presente documento "carbociclos" o grupos "carbociclilo". Los carbociclos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, mientras que los carbociclos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo.

"Heterocarbociclos" o grupos "heterocarbociclilo" son carbociclos que contienen desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre que pueden estar saturados o insaturados (pero no aromáticos), ser monocíclicos o policíclicos, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterocarbociclos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidroimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano.

"Arilo" significa un anillo carbocíclico aromático monocíclico o policíclico, tal como fenilo o naftilo. Los sistemas de anillos policíclicos pueden contener, pero no se requiere, uno o más anillos no aromáticos, en tanto que uno de los anillos sea aromático.

Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un heterocarbociclo aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, que incluye tanto sistemas de anillos mono- como policíclicos. Los sistemas de anillos policíclicos pueden contener, pero no se requiere, uno o más anillos no aromáticos, en tanto que uno de los anillos sea aromático. Heteroarilos representativos son furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Se contempla que el uso del término "heteroarilo" incluye derivados N-alquilados, tales como un sustituyente 1-metilimidazol-5-ilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a sistemas de anillos mono- y policíclicos que tienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados de 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.

"Alquiltio" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unido mediante un puente de azufre. Un ejemplo de un alquiltio es metiltio (es decir, -S-CH₃).

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unido mediante un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, por ejemplo, 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, t-butoxi.

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

"Alquiloxicarbonilo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un puente de carboxi (es decir, -(C=O)O-alquilo).

"Alquilcarbamoilo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un puente de carbonilo (es decir, -(C=O)NH-alquilo).

"Alcanoilo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un puente de carbonilo (es decir, -(C=O)-alquilo).

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

"Alquilsulfonamida" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un puente de sulfamoilo (es decir, $-S(=O)_2NH$ -alquilo), y una "arilsulfonamida" se refiere a un alquilo unido mediante un puente de sulfamoilo (es decir, $-S(=O)_2NH$ -arilo).

5 "Alquilsulfonilo" se refiere a un alquilo como se define unido mediante un puente de sulfonilo (es decir, $-S(=O)$ -alquilo).

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

10 El término "sustituido" se refiere a una molécula en la que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un sustituyente. Cuando se sustituyen, uno o más de los grupos son "sustituyentes". La molécula puede estar sustituida múltiples veces. En el caso de un sustituyente oxo (" $=O$ "), se reemplazan dos átomos de hidrógeno. Los sustituyentes de ejemplo en este contexto pueden incluir halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, carbociclilo, carbocicloalquilo, heterocarbociclilo, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OR_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-OS(=O)_2R_a$ y $-S(=O)_2OR_a$. R_a y R_b en este contexto pueden ser iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carbociclilo, carbocicloalquilo, heterocarbociclilo, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo.

20 El término "opcionalmente sustituido", tal como se utiliza en el presente documento, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo diseñado esté sin sustituir.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, "sales" se refiere a derivados de los compuestos desvelados donde el compuesto parental se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales incluyen 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.

30 En una realización preferida, las sales son sales farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicas que incluyen 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 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico o isetiónico.

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

40 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "prevenir" y "previniendo" incluyen la prevención de la recurrencia, propagación o aparición. No se pretende que la presente divulgación se limite a una prevención completa. En algunas realizaciones, el inicio se retrasa o se reduce la gravedad de la enfermedad.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratando" no se limitan al caso en el que el sujeto (p. ej., el paciente) se cura y la enfermedad se erradica. Más bien, realizaciones de la presente divulgación también contemplan un tratamiento que meramente reduce los síntomas y/o retrasa la progresión de la enfermedad.

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

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "derivado" se refiere a un compuesto estructuralmente similar que conserva suficientes atributos funcionales del análogo identificado. El derivado puede ser estructuralmente similar debido a que carece de uno o más átomos, está sustituido, es una sal, está en diferentes estados de hidratación/oxidación, o debido a que uno o más átomos dentro de la molécula se cambian, tal como, pero no se limitan a, sustitución de un átomo de oxígeno con un átomo de azufre o sustitución de un grupo amino con un grupo hidroxilo. Se pueden preparar derivados por cualquier variedad de métodos de síntesis o adaptaciones apropiadas presentadas en los libros de texto de química sintética u orgánica, tales como los proporcionados en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, 6ª Edición (2007) Michael B. Smith o Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley (2006) Lutz F. Fieser.

60 Un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica que facilita la administración de un compuesto. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

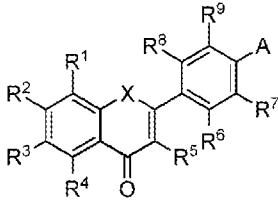
Compuestos

65 Los compuestos de la invención reivindicados en el presente documento y denominados en el presente documento como 'compuestos de la invención reivindicada' son 4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-

il)benzonitrilo o una sal del mismo, y 4-(6-oxo-2-(trifluorometil)-3,6-dihidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzonitrilo o una sal del mismo.

5 Los siguientes párrafos se refieren a una divulgación más general de compuestos, que no es parte de la invención reivindicada.

En el presente documento se desvelan compuestos de la fórmula I:



Fórmula I

10

o una sal o éster de los mismos, en donde

X es O, S o NH;

15

A es ciano (-CN);

20

R¹ se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxí, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo o arilo, en donde R¹ se sustituye opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁵, o R¹ y R² y átomos unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, tal como imidazolilo opcionalmente sustituido con R¹⁵;

25

R² es hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxí, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en donde R² se sustituye opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁵;

30

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno individualmente e independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxí, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se sustituyen opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁵;

35

R¹⁵ se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxí, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo o arilo, en donde R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁶; y

40

R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

En ciertas realizaciones, X es O.

45

En ciertas realizaciones, R¹ y R² forman imidazolilo o indolilo.

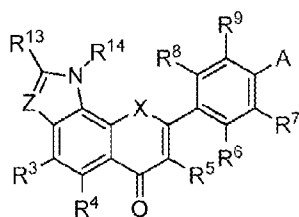
En ciertas realizaciones, R⁷ y R⁹ son un halógeno, uno de ellos o ambos.

50

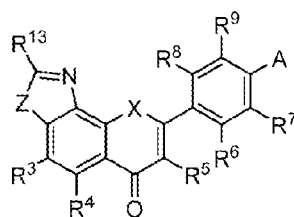
En ciertas realizaciones, R⁶ y R⁸ son un halógeno, uno de ellos o ambos.

En ciertas realizaciones, R⁴ es un halógeno, por ejemplo, halógeno es flúor.

En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a compuestos de la fórmula IA o IC:



Fórmula IA



Fórmula IC

o sal, profármaco o éster de los mismos, en donde

5 X es O, S o NH;

A es ciano (-CN);

10 Z es N o NH;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³ y R¹⁴ son cada uno individualmente e independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³ y R¹⁴ se sustituyen opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁵;

15 R¹⁵ se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo o arilo, en donde R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁶; y

20 R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

En ciertas realizaciones, Z es NH y R¹³ es alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, por ejemplo, trifluorometilo.

30 En ciertas realizaciones, Z es N en donde R¹⁴ está ausente en la fórmula IC.

En ciertas realizaciones, Z es N y R¹³ es trifluorometilo, en donde R¹⁴ está ausente en la fórmula IC.

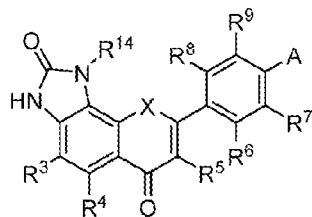
En ciertas realizaciones, Z es N, R¹³ es hidroxilo, y R¹⁴ es metilo.

35 En ciertas realizaciones, R⁴ es un halógeno, por ejemplo, halógeno es flúor.

En ciertas realizaciones, R¹³ es alquilo.

40 En ciertas realizaciones, R¹³ es hidroxilo, y R¹⁴ es alquilo, por ejemplo, metilo.

En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a compuestos de la fórmula IB:



Fórmula IB

45 o una sal o éster de los mismos, en donde

X es O, S o NH;

A es ciano (-CN);

Z es N o CH;

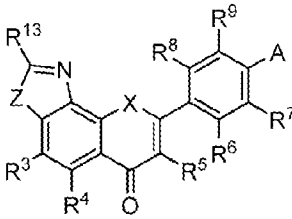
5 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno individualmente e independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, se sustituyen opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁵;

10 R¹⁴ es alquilo;

R¹⁵ se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo o arilo, en donde R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁶; y

15 R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a compuestos de la fórmula IC:



25 Fórmula IC

o una sal o éster de los mismos, en donde

30 X es O, S o NH;

A es ciano (-CN);

Z es NR¹⁴;

35 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³ y R¹⁴ son cada uno individualmente e independientemente hidrógeno, alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en donde R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³ y R¹⁴ se sustituyen opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁵;

40 R¹⁵ se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo o arilo, en donde R¹⁵ se sustituye opcionalmente con uno o más, iguales o diferentes, R¹⁶; y

45 R¹⁶ es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

50 Los compuestos reivindicados en el presente documento y denominados en el presente documento como 'compuestos de la invención reivindicada' que se encuentran en la presente fórmula (I) son solo:

45 4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzocitrilo o una sal del mismo, y

55 4-(6-oxo-2-(trifluorometil)-3,6-dihidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzocitrilo o una sal del mismo.

Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en general a continuación. Algunos ejemplos preferidos de ácidos orgánicos y/o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido cítrico, así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables en sí conocidos (para lo cual se remite a las referencias que figuran a continuación).

Cuando los compuestos de la divulgación contienen un grupo ácido, así como un grupo básico, los compuestos de la divulgación también pueden formar sales internas, y dichos compuestos están dentro del alcance de la divulgación. Cuando un compuesto contiene un heteroátomo donante de hidrógeno (por ejemplo, NH), se contemplan sales para cubrir 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 las sales de base y de adición de ácido de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen 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, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales de base 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 cinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente divulgación comprenden normalmente una cantidad eficaz de un compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. Los preparados se pueden preparar de un modo en sí conocido, que normalmente implica la mezcla del al menos un compuesto según la divulgación con el uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos, cuando sea necesario en condiciones asépticas. Se hace referencia nuevamente a la patente de EE. UU. n.º 6.372.778, la patente de EE. UU. n.º 6.369.086, la patente de EE. UU. n.º 6.369.087 y la patente de EE. UU. n.º 6.372.733 y las referencias adicionales mencionadas anteriormente, así como a los libros de texto habituales, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos se pueden formular como un preparado farmacéutico que comprende al menos un compuesto y al menos un vehículo, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Los preparados farmacéuticos de la divulgación están preferentemente en una forma farmacéutica unitaria, y pueden estar envasados adecuadamente, por ejemplo, en una caja, envase alveolado, vial, botella, sobre, ampolla o en cualquier otro envase o recipiente de una dosis o multidosis adecuado (que puede estar etiquetado apropiadamente); opcionalmente con uno o más prospectos que contienen información del producto y/o instrucciones para su uso. En general, dichas dosis unitarias contendrán entre 1 y 1000 mg, y normalmente entre 5 y 500 mg, del al menos un compuesto de la divulgación, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosis unitaria.

Los compuestos se pueden administrar mediante una variedad de vías que incluyen las vías oral, ocular, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente del preparado específico usado. El compuesto se administrará, en general, en una "cantidad eficaz", por la cual se indica cualquier cantidad de un compuesto que, tras la administración adecuada, es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto al que se administra. Normalmente, dependiendo de la afección a prevenir o tratar y la vía de administración, dicha cantidad eficaz estará normalmente entre 0,01 y 1000 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, más frecuentemente 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 se puede administrar como una dosis única diaria, dividida en una o más dosis diarias. El médico responsable puede determinar la(s) cantidad(es) a administrar, la vía de administración y la pauta de tratamiento adicional, dependiendo de factores tales como la edad, el sexo y el estado general del paciente y la naturaleza y gravedad de la enfermedad/síntomas a tratar. Se hace referencia nuevamente a la patente de EE. UU. n.º 6.372.778, la patente de EE. UU. n.º 6.369.086, la patente de EE. UU. n.º 6.369.087 y la patente de EE. UU. n.º 6.372.733 y las referencias adicionales mencionadas anteriormente, así como a los libros de texto habituales, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Dependiendo del modo de introducción, los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular en una variedad de formas. 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, pomadas, bálsamos, lociones o aerosoles y similares. Preferentemente, estas formulaciones se emplean en formas farmacéuticas sólidas adecuadas para administración simple, y preferentemente por

vía oral, de dosis precisas. Las formas farmacéuticas sólidas para administración por vía oral incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas blandas y duras de gelatina o no de gelatina, y comprimidos oblongos. Sin embargo, también se pueden utilizar formas farmacéuticas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, suspensión, batidos, etc. En otra realización, la formulación se administra por vía tópica. Formulaciones tópicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, lociones, pomadas, cremas y geles. En una realización preferida, la formulación tópica es un gel. En otra realización, la formulación se administra por vía intranasal.

Formulaciones que contienen uno o más de los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar usando un vehículo farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran seguros y eficaces y se pueden administrar a un individuo sin causar efectos secundarios biológicos no deseables o interacciones no deseadas. El vehículo es todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del principio o principios activos. Como se usa generalmente en el presente documento, "vehículo" incluye, pero no se limita a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, agentes modificadores del pH, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la solubilidad y composiciones de recubrimiento.

Vehículo también incluye todos los componentes de la composición de recubrimiento que pueden incluir plastificantes, pigmentos, colorantes, estabilizantes, tensioactivos y deslizantes. Se pueden preparar formulaciones farmacéuticas de liberación retardada, liberación prolongada y/o liberación pulsada como se describe en las referencias habituales, tales como "Pharmaceutical dosage form tablets", eds. Liberman et. al. (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington - The Science and Practice of Pharmacy", 20.^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, y "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6.^a edición, Ansel et al., (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995). Estas referencias proporcionan información sobre vehículos, materiales, equipo y proceso de preparación de comprimidos y cápsulas y formas farmacéuticas de liberación retardada de comprimidos, cápsulas y gránulos.

Ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen polímeros de celulosa, tales como acetato-ftalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; poli(acetato-ftalato de vinilo), polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas que están comercialmente disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT® (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zeína, Shellac y polisacáridos.

Excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales presentes en los comprimidos, perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco incluyen diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, estabilizadores y tensioactivos. Los diluyentes, también denominado "cargas", son normalmente necesarios para aumentar la masa de una forma farmacéutica sólida de manera que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de perlas y gránulos. Diluyentes adecuados incluyen fosfato de dicalcio dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro sódico, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, óxido de titanio, silicato de magnesio y aluminio en polvo.

Los aglutinantes se usan para conferir cualidades cohesivas a una formulación de administración sólida, y así garantizan que un comprimido o perla o gránulo siga intacto después de la formación de las formas farmacéuticas. Materiales aglutinantes adecuados incluyen almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y silicato de magnesio y aluminio, 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/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona.

Se usan lubricantes para facilitar la fabricación de los comprimidos. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco y aceite mineral.

Se usan disgregantes para facilitar la disgregación o "rotura" de la forma farmacéutica después de la administración, y, en general, incluyen, almidón, glicolato sódico de almidón, carboximetilalmidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, arginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulado.

Se usan estabilizadores para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

Los tensioactivos pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen los que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen alquil de cadena larga-sulfonatos y alquilarilsulfonatos de sodio, potasio, amonio, tales como dodecilbenzeno sulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos de sodio, tales como dodecilbenzenosulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearildimetilbencilamonio, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol,

5 monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitano, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbato, polioxietileno octilfenil éter, cetil éter de PEG-1000, polioxietileno tridecil éter, butil éter de polipropilenglicol, estearoilmonoisopropanolamida y amida de sebo hidrogenado con polioxietileno. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-beta-alanina de sodio, N-lauril-beta-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, laurilbetaína y laurilsulfobetaína.

Si se desea, los comprimidos, perlas, gránulos o partículas también pueden contener una cantidad menor de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como humectantes o emulsionantes, colorantes, agentes de tamponamiento del pH o conservantes.

10 La concentración de inhibidor(es) con respecto a vehículo y/u otras sustancias puede variar desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 100 % en peso (porcentaje en peso). Para uso oral, la formulación farmacéutica contendrá, en general, desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 100 % en peso del material activo. Para otros usos, la formulación farmacéutica tendrá, en general, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 50 % en peso del material activo.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden ser de formulación para liberación modificada o controlada. Los ejemplos de formas farmacéuticas de liberación controlada incluyen formas farmacéuticas de liberación prolongada, formas farmacéuticas de liberación retardada, formas farmacéuticas de liberación pulsada y combinaciones de las mismas.

25 Las formulaciones de liberación prolongada se preparan, en general, como sistemas de difusión u osmóticos, por ejemplo, como se describe en "Remington - The Science and Practice of Pharmacy" (20.^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Un sistema de difusión consiste normalmente en dos tipos de dispositivos, un depósito y una matriz, y se conocen y describen bien en la técnica. Los dispositivos de matriz se preparan, en general, comprimiendo el fármaco con un vehículo de polímero de disolución lenta en una forma de comprimido. Los tres tipos principales de materiales usados en la preparación de los dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Las matrices de plástico incluyen acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo) y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos tales como metil- y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y Carbopol® 934, poli(óxidos de etileno) y mezclas de los mismos. Los compuestos grasos incluyen diversas ceras, tales como cera carnauba y triestearato de glicerilo, y sustancias de tipo cera que incluyen aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.

35 En ciertas realizaciones preferidas, el material plástico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico-alquilamina poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

40 En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico comprende 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 amonio cuaternario.

45 Alternativamente, se pueden preparar formulaciones de liberación prolongada usando sistemas osmóticos o aplicando un recubrimiento semipermeable a la forma farmacéutica. En el último caso, el perfil de liberación de fármacos deseado se puede lograr combinando materiales de recubrimiento de baja permeabilidad y alta permeabilidad en una proporción adecuada.

50 Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación de fármacos descritos anteriormente se pueden combinar en una forma farmacéutica final que comprende unidades individuales o múltiples. Los ejemplos de unidades múltiples incluyen comprimidos y cápsulas multicapa que contienen comprimidos, perlas o gránulos. Se puede añadir una porción de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada por medio de cualquiera de aplicación de una capa de liberación inmediata encima del núcleo de liberación prolongada usando un proceso de recubrimiento o compresión o en un sistema de unidades múltiples, tal como una cápsula que contiene perlas de liberación prolongada e inmediata.

60 Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrófilos se preparan por técnicas comúnmente conocidas en la técnica, tales como compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Dichas formulaciones incorporan normalmente polímeros, diluyentes, aglutinantes y lubricantes, así como el componente farmacéutico activo. Los diluyentes usuales incluyen sustancias en polvo inertes, tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de granos 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 sódico y azúcar en polvo. Los derivados en polvo de celulosa también son útiles. Los aglutinantes de comprimidos típicos incluyen sustancias, tales como almidón, gelatina y azúcares, tales como lactosa, fructosa y glucosa. También se pueden usar gomas naturales y sintéticas, que incluyen goma arábiga, alginatos, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Polietilenglicol, polímeros hidrófilos, etilcelulosa y ceras

también pueden servir de aglutinantes. Un lubricante es necesario en una formulación de comprimido para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen en la matriz. En ciertas realizaciones, el lubricante se elige de sólidos deslizantes tales como talco, magnesio y estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

5 Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales de cera se preparan, en general, usando métodos conocidos en la técnica, tales como un método de mezcla directa, un método de congelación y un método en dispersión acuosa. En el método de congelación, el fármaco se mezcla con un material de cera y o se congela por pulverización o se congela y tamiza y procesa.

10 Se crean formulaciones de liberación retardada recubriendo una forma farmacéutica sólida con una película de polímero, que es insoluble en el entorno ácido del estómago, y soluble en el entorno neutro del intestino delgado.

15 Las unidades de administración de liberación retardada se pueden preparar, por ejemplo, recubriendo un fármaco o una composición que contiene fármaco con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene fármaco puede ser, por ejemplo, un comprimido para incorporación en una cápsula, un comprimido para su uso como un núcleo interno en una forma farmacéutica de "núcleo recubierto", o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen fármaco, para su incorporación en un comprimido o cápsula. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros bioerosionables, gradualmente hidrolizables, gradualmente solubles en agua y/o enzimáticamente degradables, y pueden ser polímeros "entéricos" convencionales. Los polímeros entéricos, como será apreciado por los expertos en la técnica, se vuelven solubles en el entorno de mayor pH del tubo gastrointestinal inferior o son erosionados lentamente a medida que la forma farmacéutica pasa a través del tubo gastrointestinal, mientras que los polímeros enzimáticamente degradables son degradados por enzimas bacterianas presentes en el tubo gastrointestinal inferior, particularmente en el colon. Materiales de recubrimiento adecuados para efectuar la liberación retardada incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa de sodio; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente formados a partir de polímeros y copolímeros vinílicos de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, acetato-ftalato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotonico y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables, tales como polímeros azo, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; zeína y Shellac. También se pueden usar combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. También se pueden aplicar recubrimientos multicapa usando diferentes polímeros.

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

35 La composición de recubrimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, estabilizantes, deslizantes, etc. Un plastificante normalmente está presente para reducir la fragilidad del recubrimiento y, en general, representará aproximadamente del 10 % en peso al 50 % en peso con respecto al peso seco del polímero. Los ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilacetilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Un estabilizante se usa preferentemente para estabilizar partículas en la dispersión. Los estabilizantes típicos son emulsionantes no iónicos, tales como ésteres de sorbitano, polisorbato y polivinilpirrolidona. Los deslizantes se recomiendan para reducir los efectos de la pegajosidad durante la formación de películas y el secado y, en general, representarán aproximadamente del 25 % en peso al 100 % en peso del peso de polímero en la disolución de recubrimiento. Un deslizante eficaz es el talco. También se pueden usar otros deslizantes, tales como el estearato de magnesio y los monoestearatos de glicerol. También se pueden usar pigmentos tales como el dióxido de titanio. También se pueden añadir cantidades pequeñas de un agente antiespumante, tal como una silicona (por ejemplo, simeticona), a la composición de recubrimiento.

40 La formulación puede proporcionar la administración pulsada del uno o más inhibidores. Por "pulsada" se indica que una pluralidad de dosis de fármaco es liberada en intervalos de tiempo separados. En general, tras la ingestión de la forma farmacéutica, la liberación de la dosis inicial es sustancialmente inmediata, es decir, el primer "impulso" de liberación de fármaco ocurre en aproximadamente una hora desde la ingestión. Este impulso inicial va seguido de un primer intervalo de tiempo (tiempo de latencia) durante el cual muy poco o ningún fármaco es liberado de la forma farmacéutica, después del cual se libera a continuación una segunda dosis. Similarmente, se puede diseñar un segundo intervalo casi libre de liberación de fármaco entre el segundo y el tercer impulso de liberación de fármaco. La duración del intervalo de tiempo casi sin liberación de fármaco variará dependiendo 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 formas farmacéuticas que proporcionan un perfil de administración de dos veces al día, el intervalo de casi sin liberación de fármaco tiene una duración de aproximadamente 3 horas a 14 horas entre la primera y segunda dosis. Para formas farmacéuticas que proporcionan un perfil de tres veces al día, el intervalo de casi sin liberación de fármaco tiene una duración de aproximadamente 2 horas a 8 horas entre cada una de las tres dosis.

En una realización, el perfil de liberación pulsado se logra con formas farmacéuticas que están cerradas y preferentemente cápsulas selladas que alojan al menos dos "unidades de administración" que contienen fármaco en donde cada unidad de administración dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación de fármaco diferente. El control de la(s) unidad(es) de administración de liberación retardada se lleva a cabo por un recubrimiento de polímero de liberación controlada sobre la unidad de administración, o por la incorporación del agente activo en una matriz de polímero de liberación controlada. Cada unidad de administración puede comprender un comprimido o comprimido moldeado, en donde cada comprimido dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación de fármaco diferente. Para formas farmacéuticas que imitan un perfil de administración de dos veces al día, un primer comprimido libera fármaco sustancialmente inmediatamente tras la ingestión de la forma farmacéutica, mientras que un segundo comprimido libera el fármaco aproximadamente 3 horas a menos de 14 horas tras la ingestión de la forma farmacéutica. Para formas farmacéuticas que imitan un perfil de administración de tres veces al día, un primer comprimido libera el fármaco sustancialmente inmediatamente tras la ingestión de la forma farmacéutica, un segundo comprimido libera el fármaco aproximadamente 3 horas a menos de 10 horas tras la ingestión de la forma farmacéutica, y el tercer comprimido libera el fármaco al menos 5 horas a aproximadamente 18 horas tras la ingestión de la forma farmacéutica. Es posible que la forma farmacéutica incluya más de tres comprimidos. Aunque la forma farmacéutica no incluirá, en general, más de un tercer comprimido, se pueden utilizar formas farmacéuticas que alojan más de tres comprimidos.

Alternativamente, cada unidad de administración en la cápsula puede comprender una pluralidad de perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco. Como se conoce en la técnica, "perlas" que contienen fármaco se refiere a perlas fabricadas con fármaco y uno o más excipientes o polímeros. Las perlas que contienen fármaco se pueden producir aplicando el fármaco a un soporte inerte, por ejemplo, perlas de azúcar inerte recubiertas con fármaco o creando un "núcleo" que comprende tanto el fármaco como uno o más excipientes. Como también se sabe, los "gránulos" y "partículas" que contienen fármaco comprenden partículas de fármaco que pueden incluir o que no pueden incluir uno o más excipientes o polímeros adicionales. A diferencia de las perlas, los gránulos y las partículas que contienen fármaco, no contienen un soporte inerte. Los gránulos comprenden, en general, partículas de fármaco y requieren procesamiento adicional. En general, las partículas son más pequeñas que los gránulos, y no se procesan más. Aunque las perlas, los gránulos y las partículas se pueden formular para proporcionar liberación inmediata, las perlas y los gránulos se emplean, en general, para proporcionar liberación retardada.

En una realización, el compuesto se formula para administración tópica. Las formas farmacéuticas tópicas adecuadas incluyen lociones, cremas, pomadas y geles. Un "gel" es un sistema semisólido que contiene una dispersión del agente activo, es decir, inhibidor, en un vehículo líquido que se vuelve semisólido por la acción de un espesante o material polimérico disuelto o suspenso en el vehículo líquido. El líquido puede incluir un componente lipófilo, un componente acuoso, o ambos. Algunas emulsiones pueden ser geles o incluir de otro modo un componente de gel. Sin embargo, algunos geles no son emulsiones debido a que no contienen una mezcla homogeneizada de componentes inmiscibles. Se conocen bien en la técnica los métodos de preparación de lociones, cremas, pomadas y geles.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar en combinación con otros compuestos activos. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, fármacos antiinflamatorios, antipiréticos, antidepresivos, antiepilépticos, antihistamínicos, fármacos antiyaquecosos, antimuscarínicos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, broncodilatadores, fármacos antiasmáticos, fármacos cardiovasculares, corticosteroides, dopaminérgicos, electrolitos, fármacos gastrointestinales, relajantes musculares, agentes nutritivos, vitaminas, parasimpatomiméticos, estimulantes, anorexígenos y antinarcóticos.

Ejemplos específicos de compuestos que pueden administrarse complementariamente con los compuestos incluyen, pero no se limitan a, aceclofenaco, acetaminofeno, atomoxetina, almotriptán, alprazolam, amantadina, amcinonida, aminociclopropano, amitriptilina, amlodipino, amoxapino, anfetamina, aripiprazol, aspirina, atomoxetina, azasetrón, azatadina, beclometasona, benactizina, benoxapofeno, bermopofeno, betametasona, bicifadina, bromocriptina, budesonida, buprenorfina, bupropión, buspirona, butorfanol, butriptilina, cafeína, carbamazepino, carbidopa, carisoprodol, celecoxib, clordiazepóxido, clorpromazina, salicilato de colina, citalopram, clomipramina, clonazepam, clonidina, clonitazeno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, clozapino, codeína, corticosterona, cortisona, ciclobenzaprina, ciproheptadina, demexiptilina, desipramina, desomorfina, dexametasona, dexanabinol, sulfato de dextroanfetamina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diazepam, dibenzepino, diclofenaco sodio, diflunisal, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidromorfina, dimetacrina, divalproex, rizatriptán, dolasetrón, donepezilo, dotiepina, doxepina, duloxetina, ergotamina, escitalopram, estazolam, etosuximida, etodolac, femoxetina, fenamatos, fenopropofeno, fentanilo, fludiazepam, fluoxetina, flufenazina, flurazepam, flurbipofeno, flutazolam, fluvoxamina, frovatriptán, gabapentina, galantamina, gepirona, ginko bilboa, granisetrón, haloperidol, huperzina A, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxizina, ibuprofeno, imipramina, indiplón, indometacina, indoprofeno, iprindol, ipsapirona, ketanserina, ketoprofen, ketorolac, lesopitrón, levodopa, lipasa, lofepramina, lorazepam, loxapino, maprotilina, mazindol, ácido mefenámico, melatonina, melitraceno, memantina, meperidina, meprobamato, mesalamina, metapramina, metaxalona, metadona, metadona, metanfetamina, metocarbamol, metildopa, metilfenidato, salicilato de metilo, metisergida, metoclopramida, mianserina, mifepristona, milnaciprán, minaprina, mirtazapina, moclobemida, modafinilo (un antinarcótico), molindona, morfina, clorhidrato de morfina, nabumetona, nadolol, naproxeno, naratriptán, nefazodona, neurontina, nomifensina, nortriptilina, olanzapino, olsalazina, ondansetrón, opipramol, orfenadrina, oxaflozano, oxaprozina, oxazepam, oxitriptán, oxycodona, oximorfona, pancrelipasa, parecoxib, paroxetina, pemolina, pentazocina, pepsina, perfenazina, fenacetina,

- 5 fendimetrazina, fenmetrazina, fenilbutazona, fenitoína, fosfatidilserina, pimozida, pirlindol, piroxicam, pizotifeno, pizotilina, pramipexol, prednisolona, prednisona, pregabalina, propranolol, propizepino, propoxifeno, protriptilina, quazepam, quinupramina, reboxetina, reserpino, risperidona, ritanserina, rivastigmina, rizatriptán, rofecoxib, ropinirol, rotigotina, salsalato, sertralina, sibutramina, sildenafil, sulfasalazina, sulindac, sumatriptán, tacrina, temazepam, tetrabenazina, tiazidas, tioridazina, tiotixeno, tiaprida, buspirona, tizanidina, tofenacina, tolmetina, toloxatona, topiramato, tramadol, trazodona, triazolam, trifluoperazina, trimetobenzamida, trimipramina, tropisetón, valdecoxib, ácido valproico, venlafaxina, viloxazina, vitamina E, zimeldina, ziprasidona, zolmitriptán, zolpidem, zopiclona e isómeros, sales, y combinaciones de los mismos.
- 10 El (Los) agente(s) activo(s) adicional(es) se pueden formular para liberación inmediata, liberación controlada, o combinaciones de los mismos.

Uso en métodos de tratamiento

- 15 Las referencias a métodos de tratamiento se refieren a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia (o para diagnóstico).
- 20 En ciertas realizaciones, la divulgación se refiere a métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con BDNF y TrkB que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención reivindicada desvelado en el presente documento, a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el sujeto ha sido diagnosticado de, presenta síntomas de, o está en riesgo de la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es depresión, ansiedad, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia, neuropatía diabética, neuropatía periférica, obesidad o accidente cerebrovascular.
- 30 En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen un método de tratamiento o reducción del riesgo de trastornos asociados a la activación del receptor de TrkB que incluye trastornos neurológicos, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos metabólicos en un sujeto. Los ejemplos de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos incluyen depresión, ansiedad, Alzheimer, lesiones del SNC y similares. Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen obesidad e hiperfagia. Este método incluye las etapas de seleccionar un sujeto con o en riesgo de desarrollar el trastorno neurológico, trastorno neuropsiquiátrico, u obesidad, y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento. El compuesto se puede administrar por vía sistémica (por ejemplo, por vía oral, por vía parenteral (por ejemplo por vía intravenosa), por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía transdérmica (por ejemplo, por un parche), por vía extracorpórea, por vía tópica, por inhalación, por vía subcutánea o similares), por administración en el sistema nervioso central (por ejemplo, en el cerebro (por vía intracerebral o por vía intraventricular), médula espinal, o en el líquido cefalorraquídeo), o cualquier combinación de los mismos.
- 35 En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen un método de mejora de la memoria, por ejemplo, en un sujeto diagnosticado de una demencia o trastorno relacionado.
- 40 El sujeto que lo necesita puede ser un paciente diagnosticado de depresión o ansiedad. Estas enfermedades y sus diagnósticos se definen muy claramente en el "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)" publicado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Este manual expone criterios de diagnóstico, descripciones y otra información para guiar en la clasificación y el diagnóstico de trastornos mentales y se usa comúnmente en el campo de la neuropsiquiatría. En ciertas realizaciones, al paciente se le administra una medicación antidepresiva o antiansiolítica. En ciertas realizaciones, un profesional de la salud mental (por ejemplo, un psiquiatra) ha diagnosticado al paciente de un trastorno de ansiedad o depresión. La ansiedad puede ser un síntoma de un problema de salud subyacente, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca.
- 50 El sujeto que lo necesita puede ser un paciente diagnosticado de sobrepeso u obeso. Los profesionales de la salud o de la nutrición (por ejemplo, médicos, enfermeras, dietistas y similares) pueden diagnosticar el sobrepeso y la obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC) del paciente, una medición que compara peso y estatura, es entre 25 kg/m² y 30 kg/m², y obeso cuando es superior a 30 kg/m².
- 55 También se proporciona un método de promoción de la neuroprotección en un sujeto. Este método incluye las etapas de seleccionar un sujeto en necesidad de neuroprotección y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención reivindicada desvelado en el presente documento. Un sujeto en necesidad de neuroprotección puede 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 evento cerebrovascular (por ejemplo, un accidente cerebrovascular). Los métodos pueden comprender además probar la eficacia de un compuesto desvelado en el presente documento. La prueba de la eficacia puede incluir, pero no se limita a, la obtención de imágenes (por ejemplo, imagen por resonancia magnética (IRM)) y mediciones funcionales (por ejemplo, supervivencia o síntomas clínicos como el análisis de los patrones del habla, comprensión lógica, memoria, estado de ánimo y orientación).
- 60
- 65

EJEMPLOS

Preparación de CF3CN (Fig. 1A)

- 5 La preparación de este compuesto se ilustra en la Figura 1B.
- R2 - A una disolución de R1 (200 g, 1,57 moles) en DCM (2 l) se añadió piridina (155 g, 1,96 moles), Ac₂O (200 g, 1,96 moles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió agua con hielo (2 l). La mezcla se extrajo con DCM (1000 ml × 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando R2 (190 g, rendimiento 69 %) como un aceite rojo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,29 (s, 3H), 6,84-6,96 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 1H).
- 10 R3 - Se agitó una mezcla de R2 (190 g, 1,23 moles) y AlCl₃ (295 g, 2,22 moles) a 180 °C durante 3 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua fría (1 l), se extrajo con DCM (1000 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando R3 (104 g, rendimiento 67,5 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,62 (s, 3H), 6,63-6,69 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 1H), 12,60 (s, 1H).
- 15 R4 - A una disolución de H₂SO₄ conc. (400 ml) se añadió R3 (100 g, 0,65 mmoles) a 0 °C. Se añadió HNO₃ conc. (66 ml) a la mezcla gota a gota a 0 °C durante 30 min. Después de la adición, se añadió agua con hielo (2 l). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando el residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo =10/1-3/1) dando R7 (45 g, rendimiento 35 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,67 (s, 3H), 6,77-6,83 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90-7,95 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 13,30 (s, 1H).
- 20 R5 - Se agitó una disolución de R4 (10 g, 0,05 moles), K₂CO₃ (13,8 g, 0,1 moles), BnBr (9,35 g, 0,055 moles) en ACN (100 ml) a 70 °C durante la noche. La mezcla se concentró y entonces se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando R5 (6 g, rendimiento 41,4 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,56 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,08-7,11 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 5H), 7,77-7,82 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H).
- 25 R6 - A una disolución de R5 (10 g, 34,6 mmoles) en DMSO (50 ml) se añadió NH₃·H₂O gota a gota a ta. La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml × 3), salmuera (100 ml × 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando R6 en bruto (7,2 g, rendimiento 83,6 %) como un aceite rojo.
- 30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,52 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,58-6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 -7,44 (m, 5H), 7,69 -7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
- 35 R7 - A la disolución de R6 (8 g, 28 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió tribromuro de boro gota a gota a -78 °C. La reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió MeOH a la mezcla anterior gota a gota a 0 °C. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío dando el producto en bruto que se trituró con EtOAc dando R7 (3 g, rendimiento 37 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,70 (s, 3H), 8,01-8,04 (d, J = 12,2 Hz, 2H).
- 40 R8 - A una disolución de R7 (3 g, 15,3 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió NaH (1,8 g, 45,9 mmoles) en porciones a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La disolución de 4-formilbenzonitrilo (3,93 g, 30 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió a la disolución anterior gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua y se filtró, el filtrado torta se secó a vacío dando R8 (2,2 g, rendimiento 49 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6,49-6,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,82-7,86 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,93-7,95 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,07 -8,12 (m, 3H), 8,23-8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H).
- 45 R9 - A una disolución del compuesto R8 (2,2 g, 7,12 mmoles) en DMSO (10 ml) se añadió I₂ (270 mg, 1,07 mmoles) en un lote. La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua con hielo (100 ml). El precipitado se filtró, la torta filtrada se trituró con MeOH (10 ml × 2) dando R9 (1,1 g, rendimiento 50 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6,99-7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,87 -7,90 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,07-8,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,21-8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H).
- 50 R¹⁰ - A una mezcla del compuesto R9 (500 mg, 1,63 mmoles) en piridina (10 ml) se añadió TFAA (1,03 g, 4,89 mmoles) gota a gota a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 2). La fase orgánica se lavó con HCl (0,5 M, 10 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío dando R10 (405 mg, rendimiento 66,7 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,38 (s, 1H), 7,74-7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 -8,17 (m, 4H), 8,28 -8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
- 55 CF3CN - A una disolución de R10 (405 mg, 1,09 mmoles) y Fe (304 mg, 5,4 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió HAc (5 ml) en porciones. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se filtró; el filtrado se vertió en agua (20 ml) y se

extrajo con EtOAc (20 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml × 2), salmuera (20 ml × 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el producto en bruto que se purificó por prep-HPLC dando CF3CN (300 mg, rendimiento 77,9 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 7,33 (s, 1H), 7,75-7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98-8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,37-8,39 (d, J = 7,6 Hz, 2H); >98% at 220 nm, MS (ESI) m/z = 356,1 [M+H]⁺.

Preparación de RM-CN (Fig. 1B)

A una disolución del compuesto 1 (300 g, 2,68 moles) en DCM (3 l) se añadió piridina (234 g, 2,94 moles), Ac₂O (300 ml, 2,94 moles) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió agua con hielo (3 l). La mezcla se extrajo con DCM (1000 ml × 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando el compuesto 2 (420 g, rendimiento 100 %) como un aceite rojo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,29 (s, 3H), 6,84-6,96 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 1H).

Compuesto 3 - Una mezcla del compuesto 2 (420 g, 2,72 moles) y AlCl₃ (651 g, 4,89 moles) se agitó a 180 °C durante 3 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua fría (1 l), se extrajo con DCM (1000 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando el compuesto 3 (290 g, rendimiento 69 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,62 (s, 3H), 6,63-6,69 (m, 2H), 7,73-7,79 (m, 1H), 12,60 (s, 1H).

Compuesto 4 - A una disolución de H₂SO₄ conc. (260 ml) se añadió el compuesto 3 (65 g, 0,42 mmoles) a 0 °C. Se añadió HNO₃ conc. (33 ml) a la mezcla gota a gota a 0 °C durante 30 min. Después de la adición, se añadió agua con hielo (700 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando el residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo =10/1-3/1) dando el compuesto 4 (33 g, rendimiento 39,76 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,67 (s, 3H), 6,77-6,83 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90-7,95 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 13,30 (s, 1H).

Compuesto 5 - Una disolución del compuesto 4 (140 g, 0,7 moles), K₂CO₃ (193 g, 1,39 moles), BnBr (132 g, 0,77 moles) en ACN (1500 ml) se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se concentró y a continuación se diluyó con agua (1000 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (1000 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío dando el compuesto 5 (110 g, rendimiento 54 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,56 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 7,08-7,11 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 5H), 7,77-7,82 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H).

Compuesto 6 - Una disolución del compuesto 5 (30 g, 103 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil) metanamina (27,6 g, 166 mmoles) en DMF (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (600 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (400 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró dando el compuesto en bruto 6 (45 g) como un aceite rojo.

Compuesto 7 - La disolución del compuesto 6 (45 g, 103 mmoles), Na₂S₂O₄ (538 g, 3090 mmoles) en EtOH (300 ml) y agua (200 ml) se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml × 2). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío dando el producto en bruto que se trituró con EtOAc dando el compuesto 7 (15 g, rendimiento 34 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,58 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,46-6,53 (m, 3H), 7,18-7,20 (d, 1H), 7,35-7,51 (m, 6H).

Compuesto 8 - Una disolución del compuesto 7 (10 g, 24,6 mmoles), CDI (16,8 g, 110,84 mmoles) y TEA (7,46 g, 73,8 mmoles) en THF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío dando el compuesto 8 (10,5 g, rendimiento 100 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,60 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,35-6,38 (t, 1H), 6,46-6,47 (d, 1H), 6,85-6,87 (d, 1H), 7,11-7,14 (d, 1H), 7,36-7,37 (t, 3H), 7,49-7,54 (m, 3H), 9,85 (s, 1H).

Compuesto 9 - A una mezcla del compuesto 8 (9,5 g, 21,2 mmoles) y K₂CO₃ (6,1 g, 44,2 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió CHI₃ (3,5 g, 24,6 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío dando el residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo =10/1-3/1) dando el compuesto 12 (9 g, rendimiento 92,0 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,60 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,42-6,47 (m, 2H), 6,90-6,92 (d, 1H), 7,19-7,28 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 6H).

Compuesto 10 - Una mezcla del compuesto 9 (8 g, 17,9 mmoles) y Pd(OH)₂/C (2,0 g, 20 %) en MeOH (90 ml) y agua (23 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 50 min bajo atmósfera de H₂. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a

vacío dando el compuesto 10 (6 g, rendimiento 94 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2,60 (s, 3H), 3,74-3,78 (d, 6H), 3,86 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,45-6,46 (d, 2H), 6,61-6,63 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,42-7,44 (d, 1H), 12,94 (s, 1H).

5 Compuesto 11 - A una disolución del compuesto 10 (6 g, 16,85 mmoles) y NaH (1,68 g, 42 mmoles) en DMF (60 ml) se añadió 4-bromobenzaldehído (9,4 g, 50,8 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío dando el producto en bruto que se trituró con EtOAc (20 ml × 2) dando el compuesto 11 (6 g, rendimiento 68 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 3,60 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,45-6,47 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,76-6,78 (d, 1H), 6,97-6,99 (d, 1H), 7,67-7,69 (d, 2H), 7,79-7,83 (d, 1H), 7,88-7,90 (d, 2H), 8,08-8,12 (m, 3H).

15 Compuesto 12 - A una disolución del compuesto 11 (6 g, 11,5 mmoles) en DMSO (100 ml) se añadió I₂ (437 mg, 1,72 mmoles). La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua con hielo (100 ml). El precipitado se filtró, la torta de filtrado se trituró con MeOH (10 ml × 2) dando el compuesto 12 (5 g, rendimiento 83 %) como un sólido marrón.

20 Compuesto 13 - A una disolución del compuesto 12 (5 g, 9,61 mmoles) en tolueno (50 ml) se añadió TfOH (50 ml). La mezcla se agitó a 140 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se añadió agua con hielo (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml × 2), y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se concentró a vacío dando el producto en bruto, que se trituró con EtOAc (10 ml × 2) dando el compuesto 13 (2,5 g, rendimiento 71 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 3,73 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,15-7,17 (d, 1H), 7,69-7,71 (d, 1H), 7,79-7,81 (d, 2H), 7,98-8,00 (d, 2H).

25 RM-CN A una disolución del compuesto 13 (500 mg, 1,34 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió Zn(CN)₂ (313,6 mg, 2,68 mmoles), trifenilfosfina (52 mg, 0,2 mmoles) bajo N₂, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Entonces se añadió acetato de paladio (44,8 mg, 0,2 mmoles) a la disolución anterior bajo atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 140 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua (100 ml). El precipitado se filtró, el filtrado se trituró con AE (10 ml × 2) dando RM-CN (400 mg, rendimiento 93 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (CF₃COOD, 400 MHz): δ (ppm) 4,14 (s, 3H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,06-8,08 (d, 2H), 8,28-8,35 (m, 3H), >90% at 220 nm, MS (ESI) m/z = 318 [M+H]⁺.

Prueba *in vitro* de RM-CN y CF3CN

35 Basándose en ensayos de estabilidad microsómica *in vitro* de plasma, hepatocitos e hígado, CF3-CN fue más estable que RM-CN. Ambos compuestos son permeables al cerebro y se absorben a través del intestino. CF3-CN es más soluble en agua que RM-CN. En ensayos de activación de TrkB *in vitro* en cultivos neuronales de T48 y primarios transfectados de forma estable con TrkB, ambos compuestos muestran CE₅₀ comparables en desencadenar la activación de receptores de TrkB.

40

Permeabilidad de BBB-PAMPA: Resumen de datos

| Producto experimental | Pe | Recuperación (%) | Conc. de prueba |
|-----------------------|------|------------------|-----------------|
| Atenolol | NC | 84,6% | 10 μM |
| Verapamilo | 2,13 | 26,3% | 10 μM |
| CF3-CN | 3,09 | 89,9% | 10 μM |
| RM-CN | 2,82 | 71,0% | 1 μM |
| z257 | 1,63 | 30,1% | 10 μM |
| z644 | 2,16 | 13,5% | 10 μM |

Estabilidad en plasma: Resumen de datos de semivida

45

| Compuesto | Especie | Semivida (min) | Transición de MRM | % promedio que queda en el último punto* |
|--------------|---------|----------------|-------------------|--|
| CF3-CN | Humana | > 480 | 356,01 > 153,891 | 94,2 |
| Propantelina | Humana | 23,9 | 369,315 > 182,078 | 3,15 |
| RM-CN | Humana | > 480 | 317,98 > 153,858 | 91,1 |
| Warfarina | Humana | > 480 | 309,149 > 163,011 | 93,6 |
| CF3-CN | Ratón | > 480 | 356,01 > 153,891 | 107 |

| Compuesto | Especie | Semivida (min) | Transición de MRM | % promedio que queda en el último punto* |
|--------------|---------|----------------|-------------------|--|
| Propantelina | Ratón | 22,2 | 369,315 > 182,078 | 2,56 |
| RM-CN | Ratón | 345 | 317,98 > 153,858 | 80,3 |
| Warfarina | Ratón | 327 | 309,149 > 163,011 | 80,8 |

Depuración intrínseca microsómica: Resumen de datos

| Producto experimental | Especies de prueba | CL _{int} dependiente de NADPH (µl/min/mg) | T _{1/2b} dependiente de NADPH (min) | CL _{int} sin NADPH (µl/min/mg) | T _{1/2b} sin NADPH (min) |
|-----------------------|--------------------|--|--|---|-----------------------------------|
| CF3-CN | Humana | < 12,8 | > 180 | < 12,8 | > 180 |
| RM-CN | Humana | 30,3 | 76,2 | < 12,8 | > 180 |
| Midazolam | Humana | 511 | 4,52 | < 12,8 | > 180 |
| Verapamilo | Humana | 142 | 16,3 | < 12,8 | > 180 |
| CF3-CN | Ratón | < 12,8 | > 180 | < 12,8 | > 180 |
| RM-CN | Ratón | 231 | 10,0 | < 12,8 | > 180 |
| Midazolam | Ratón | 1099 | 2,10 | < 12,8 | > 180 |
| Verapamilo | Ratón | 247 | 9,34 | < 12,8 | > 180 |

5 Estabilidad de hepatocitos: Resumen de datos

| Compuesto | Especie | Depuración (µl/min/millón de células) | Semivida (min) | Transición de MRM | % promedio que queda en el último punto* |
|----------------|---------|---------------------------------------|----------------|-------------------|--|
| CF3-CN | Humana | < 2,9 | > 480 | 356,01 > 153,891 | 97,2 |
| RM-CN | Humana | 10,5 | 133 | 317,98 > 153,858 | 54,8 |
| 7-OH-Coumarina | Humana | 88,5 | 15,7 | 229,061 > 152,96 | 7,17 |
| Midazolam | Humana | 38,8 | 35,7 | 326,121 > 291,203 | 9,82 |
| Verapamilo | Humana | 62,3 | 22,3 | 455,305 > 150,075 | 2,40 |
| CF3-CN | Ratón | < 2,9 | > 480 | 356,01 > 153,891 | 94,8 |
| RM-CN | Ratón | 5,04 | 275 | 317,98 > 153,858 | 67,1 |
| 7-OH-Coumarina | Ratón | 63,2 | 21,9 | 229,061 > 152,96 | 38,8 |
| Midazolam | Ratón | 35,1 | 39,4 | 326,121 > 291,203 | 34,0 |
| Verapamilo | Ratón | 31,0 | 44,8 | 455,305 > 150,075 | 41,0 |

10 Se probaron los compuestos CF3-CN y RM-CN para si podrían estimular selectivamente la activación de TrkB en células SN56 de rata establemente transfectadas (T48) que originalmente carecían de expresión de TrkB. Las células se trataron con diferentes dosis de compuestos durante 15 min. El análisis de inmunotransferencia demuestra que CF3-CN activó tanto p-TrkB 706 como 816 en una forma dependiente de la dosis con CE₅₀ de 21,63 nM. Sin embargo, parece que RM-CN activó gradualmente p-TrkB 706, mientras que sus efectos sobre p-TrkB 816 se comportaron inversamente, aunque las señales aguas abajo de p-Akt/p-MAPK aumentaron de un modo dependiente de la dosis.

15 Se probaron efectos citoprotectores. Para examinar si estos compuestos protegían las células de la apoptosis inducida por estaurosporina (STS), se realizaron ensayos de MTT usando células transfectadas de forma estable con TrkB o células SN56 deficientes en TrkB. Visiblemente, ambos compuestos protegieron fuertemente a las células T48 de la apoptosis con CE₅₀ de 26,7 y 12,5 nM, respectivamente. Por el contrario, estos compuestos presentaron efectos protectores más débiles en células SN56 que carecían de TrkB.

20 Se probó la activación de TrkB endógeno en neuronas primarias en cultivos corticales primarios DIV13. Las neuronas se trataron con los dos compuestos con dosis durante 15 min. Los lisados se analizaron por inmunotransferencia con anticuerpos. Tanto RM-CN como CF3-CN presentaron un efecto dependiente de la dosis en desencadenar la activación de TrkB, que se ajusta con la oscilación de p-Akt/p-MAPK aguas abajo.

25

Prueba *in vivo* de CF3CN

- Los compuestos se administraron por vía oral en ratones naturales o 3XTg, un modelo de enfermedad de Alzheimer (EA) de ratón. Ambos compuestos inducen la señalización neurotrófica de TrkB dependiente de la dosis en el cerebro de ratón. Se probaron perfiles FC *in vivo* de CF3-CN después de la administración de CF3-CN a tres ratones ICR a 5 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre de los tres animales después de la administración por vía oral en cada momento de tiempo designado (15 y 30 min, y 1, 2, 4, 8, 24 h). La concentración de CF3-CN en las muestras de plasma de todos los ratones se determinó por LC-MS/MS. El análisis farmacocinético se realizó usando métodos no compartimentales. Tras una única administración por vía oral de CF3-CN en dosis de 5 mg/kg, los valores de C_{máx} y T_{máx} para CF3-CN fueron 11268 ng/ml y 49,8 min, respectivamente. El valor medio del área bajo la curva (ABC)(0-t) fue 68533,8 h·ng/ml.
- Se administró una inyección IV a doce ratones ICR a 2 mg/kg de CF3-CN para el estudio de PKBBB *in vivo*. Se extrajeron muestras de sangre de tres animales después de la inyección IV en cada momento de tiempo designado (4,8, 15 y 30 min, 1, 2, 4, 8, 24 h) y se monitorizó la concentración de CF3-CN en todo el plasma por LC-MS/MS. Se recogieron muestras de cerebro de tres ratones después de la inyección IV a las 1, 2, 4 h y se midió la concentración de CF3-CN en todos los cerebros. Se calculó la relación de concentración de cerebro/plasma, y se realizó el análisis FC usando un método no compartimental. Tras una inyección IV única a 2 mg/kg, el valor de C_{máx} para CF3-CN llegó a 12747,9 ng/ml en 5 min (T_{máx} = 4,8 min) en la muestra de plasma, mientras que en las muestras de cerebro, C_{máx} y T_{máx} fueron 63,3 ng/g y 1 h, respectivamente.

| Concentraciones en plasma y cerebro (ng/ml, ng/g) de CF3-CN en ratón ICR macho después de que se administrara IV a 2 mg/kg | | | | |
|---|-----------------------|----------------|----------------|--------------|
| Momento de tiempo (h) | Animal de estudio n.º | Plasma (ng/ml) | Cerebro (ng/g) | Relación B/P |
| 1,00 | 1 | 4395,9 | 107,4 | 0,02 |
| | 2 | 5962,7 | 48,0 | 0,01 |
| | 3 | 5506,9 | 33,6 | 0,01 |
| | Media | 5288,5 | 63,0 | 0,01 |
| | DE | 805,9 | 39,1 | 0,01 |
| 2,00 | 4 | 2471,4 | 22,8 | 0,01 |
| | 5 | 1499,7 | 21,0 | 0,01 |
| | 6 | 2492,4 | 27,0 | 0,01 |
| | Media | 2154,5 | 23,6 | 0,01 |
| | DE | 567,2 | 3,1 | 0,00 |
| 4,00 | 7 | 519,9 | BLQ | NA |
| | 8 | 594,1 | 9,6 | 0,02 |
| | 9 | 520,4 | BLQ | NA |
| | Media | 544,8 | 9,6 | 0,02 |
| | DE | 42,7 | NA | NA |

- Para explorar si la administración crónica por vía oral de CF3-CN puede activar TrkB en el cerebro de ratón, ratones 5XFAD se alimentaron con CF3-CN (3 mg/kg) o vehículo, empezando a los 3 meses de edad. Después de 3 meses de tratamiento con fármaco, se monitorizó la activación de TrkB en el cerebro de ratón por inmunofluorescencia con anticuerpo anti-TrkB fosforilado (p-TrkB). El análisis de inmunotransferencia reveló que TrkB se activó notablemente en los ratones 5XFAD tratados con CF3-CN. El análisis cuantitativo reveló que las señales de p-TrkB, pero no el nivel total de TrkB, fueron notablemente elevadas tras el tratamiento con CF3-CN. Los receptores de TrkB estuvieron fosforilados más predominantemente en ratones 5XFAD tratados por CF3-CN que con el control de vehículo, por lo tanto eran las vías AKT y ERK/MAPK aguas abajo. Las señales se regularon por incremento de un modo dependiente de la dosis. Este resultado también se confirmó en el hipocampo en ratones 5XFAD tratados con CF3-CN por tinción de inmunofluorescencia con anti-p-TrkB Y816. Dado el hecho de que CF3-CN puede atravesar la barrera hematoencefálica, estos resultados indican que la administración crónica por vía oral de CF3-CN activa el receptor de TrkB y sus vías de señalización aguas abajo en el cerebro. A la dosis de 3 mg/kg, CF3-CN provocó la activación de TrkB en el hipocampo.

La administración repetida por vía oral de CF3-CN previene la pérdida sináptica en ratones 5XFAD

- Se cree que la pérdida sináptica es la base del deterioro cognitivo en la fase inicial de la enfermedad de Alzheimer. En el modelo 5XFAD, a los 5 meses se detecta una pérdida sináptica significativa y déficit de comportamiento, cuando no hay pérdida neuronal detectable. Se evaluó la densidad de espinas dendríticas a lo largo de las dendritas individuales de neuronas piramidales por tinción de Golgi. La densidad de espinas dendríticas disminuyó notablemente en el modelo de ratones 5XFAD en comparación con el grupo no transgénico. Es interesante señalar que la disminución de la densidad

de espinas se rescató notablemente por tratamiento con CF3-CN (Figura 2A). Puesto que una espina dendrítica puede formar más de una sinapsis, se cuantificaron las densidades de sinapsis en el área CA1 en el cerebro de ratones 5XFAD por microscopía electrónica. Los ratones 5XFAD mostraron una reducción significativa en la densidad sináptica. El tratamiento con CF3-CN revirtió sorprendentemente la pérdida de densidad sináptica en una forma dependiente de la dosis (Figura 2B). Se hizo inmunotransferencia usando marcadores presinápticos (sinaptotagmina) y marcadores postsinápticos (GluR1, PSD95 y espinofilina). Los ratones 5XFAD mostraron una disminución considerable en estos marcadores sinápticos, que indica degeneración sináptica. El tratamiento con CF3-CN revirtió la reducción de marcadores sinápticos. El análisis de electrofisiología demuestra que el tratamiento con CF3-CN aumentó la LTP (potenciación a largo plazo), que coincide con los resultados de aumento de las sinapsis por CF3-CN. Estos resultados sugieren que la activación del receptor de TrkB por CF3-CN inhibe la pérdida de sinapsis en ratones 5XFAD y mejora la plasticidad sináptica.

CF3-CN alivia la deposición de A β y rescata los déficits de memoria en ratones 5XFAD

Se probó la deposición de A β por inmunohistoquímica con anticuerpo anti-A β . La deposición de A β en ambas regiones del cerebro fue significativamente menor en el grupo tratado con CF3-CN que en el grupo de vehículo (Fig. 3A). Se detectaron los efectos del tratamiento de CF3-CN sobre la formación de placas seniles mediante cotinción de inmunofluorescencia de la sección del cerebro con anticuerpo anti-A β y tioflavina-S. Los ratones 5XFAD muestran una deposición evidente de placas tanto en la corteza como en el hipocampo a los 6 meses de edad. Sorprendentemente, el número de placas y la fracción de área de placas en ambas áreas fue significativamente reducido en ratones tratados con CF3-CN en comparación con el control de vehículo (Fig. 3B). Para verificar si CF3-CN inhibe la producción de A β , se determinaron cuantitativamente por ELISA las concentraciones de A β 42 y A β 40 totales. Las concentraciones de A β 42 presentaron una tendencia de reducción por tratamiento con CF3-CN; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por lo tanto, estos resultados sugieren que CF3-CN oral crónico puede prevenir la deposición de A β , además de la producción.

Se probó la memoria espacial dependiente del hipocampo de ratones 5XFAD por la prueba del laberinto acuático de Morris. Se calcularon y representaron la latencia promedio y la longitud de la trayectoria de nado para cada uno de los 5 días de adquisición. Un análisis mixto de la variancia bifactorial (ANOVA) (día de entrenamiento del grupo X) en la latencia reveló un efecto principal del día de entrenamiento ($p < 0,01$) y grupo ($p < 0,01$), pero no interacción. El área bajo curva (ABC) de la latencia en ratones 5XFAD tratados con vehículo aumentó en comparación con los ratones de control no transgénicos, que indica una alteración de la adquisición de la tarea de aprendizaje espacial. Sin embargo, la alteración del aprendizaje de ratones 5XFAD se atenuó por tratamiento con CF3-CN (Figura 3C). Un ANOVA bifactorial mixto sobre la distancia de la trayectoria de nado también reveló un efecto principal significativo del día de entrenamiento ($p < 0,01$) y grupo ($p < 0,01$), pero no interacción. El ABC de la distancia de la trayectoria de nado en ratones 5XFAD mostró una tendencia de reducción por el tratamiento con CF3-CN sin diferencias estadísticas significativas. La recuperación de memoria para la localización de plataformas se evaluó en el rastro de la sonda cuando se retiró la plataforma, y se dejó que los ratones buscaran durante 60 s. Cuando se compararon con ratones de control no transgénicos, los ratones 5XFAD tratados con vehículo pasaron un porcentaje significativamente menor de su tiempo en el cuadrante que contuvo anteriormente la plataforma escondida (Figura 3D), que indica graves déficits en el recuerdo de memoria espacial. Los ratones 5XFAD tratados con CF3-CN pasaron un porcentaje de tiempo significativamente mayor en el cuadrante objetivo, que demuestra el rescate de la memoria espacial. Todos los grupos de ratones mostraron velocidades de nado comparables.

CF3-CN inhibe la activación de AEP y la escisión proteolítica de APP y Tau en ratones 5XFAD

La delta-secretasa (AEP, asparagina endopeptidasa) escinde tanto APP como Tau, que media en la patogénesis de la EA. Para explorar si CF3-CN afecta el efecto de AEP en las patologías de EA, se realizó inmunotransferencia. Se disminuyó la AEP madura y activa por CF3-CN, que se correlaciona con la reducción de truncados de APP N373, N585 y Tau N368 escindidos por AEP en cerebros de ratones 5XFAD (Fig. 4). Para investigar más la actividad de escisión proteolítica de APP por AEP, se realizó cotinción inmunofluorescente en la sección cerebral de 5XFAD con anticuerpos C585 y AEP anti-APP. Las inmunoseñales de APP C585 fueron fuertemente inhibidas por CF3-CN, acoplado con reducción de AEP. Además, la tinción de Tau N368 también se reprimió por CF3-CN. Coincidiendo con estas observaciones, la inmunofluorescencia reveló que la expresión de AEP en el hipocampo se atenuó progresivamente por tratamiento con CF3-CN. El ensayo enzimático mostró que la actividad de AEP se bloqueó por CF3-CN a 3 mg/kg. En línea con estas observaciones, los factores inflamatorios IL-6 en cerebros de ratones 5XFAD fueron reprimidos por CF3-CN.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto 4-(6-oxo-2-(trifluorometil)-3,6-dihidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzocitrilo o una sal del mismo.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula o píldora.
- 10 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica está en disolución acuosa esterilizada y de pH tamponado.
- 15 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 2 para su uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, en donde la enfermedad o afección se selecciona de depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, ansiedad, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia, neuropatía diabética, neuropatía periférica, obesidad o accidente cerebrovascular.
- 20 6. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en donde el método mejora la memoria en un sujeto diagnosticado de demencia o afección relacionada.
7. Un compuesto 4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-8-il)benzocitrilo o una sal del mismo.
- 25 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula o píldora.
- 30 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica está en disolución acuosa esterilizada y de pH tamponado.
- 35 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, en donde la enfermedad o afección es depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, ansiedad, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia, neuropatía diabética, neuropatía periférica, obesidad o accidente cerebrovascular.
- 40 12. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en donde el método mejora la memoria en un sujeto diagnosticado de demencia o afección relacionada.

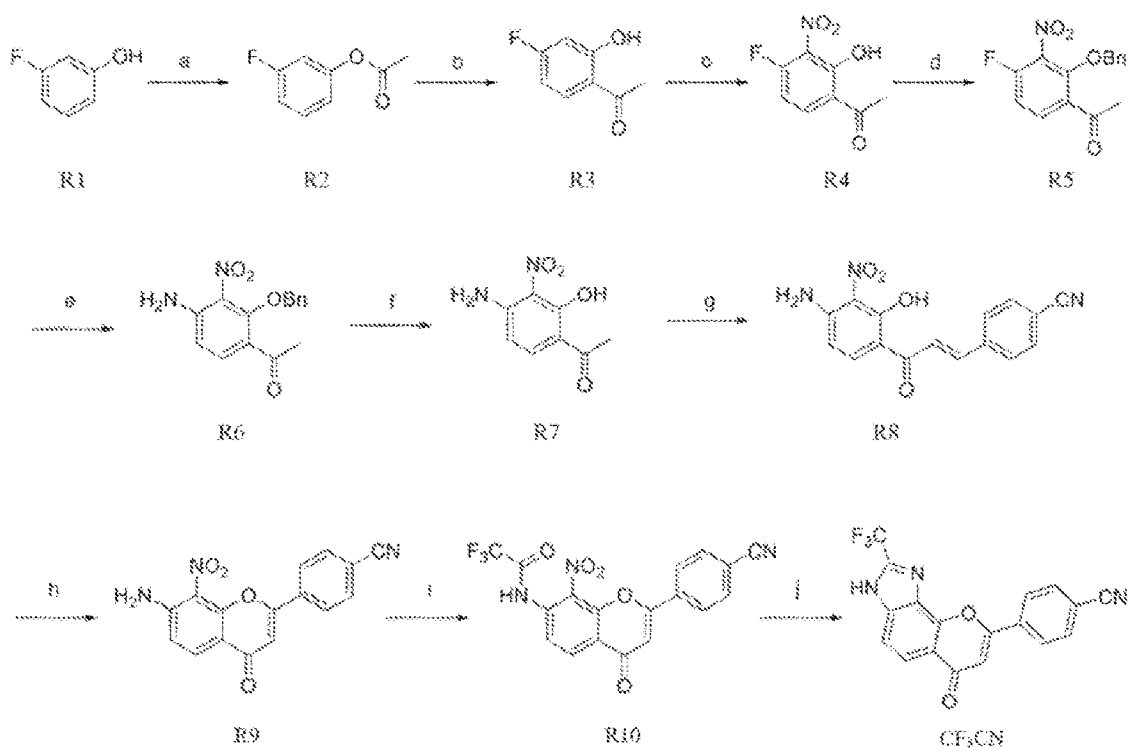


FIG. 1A

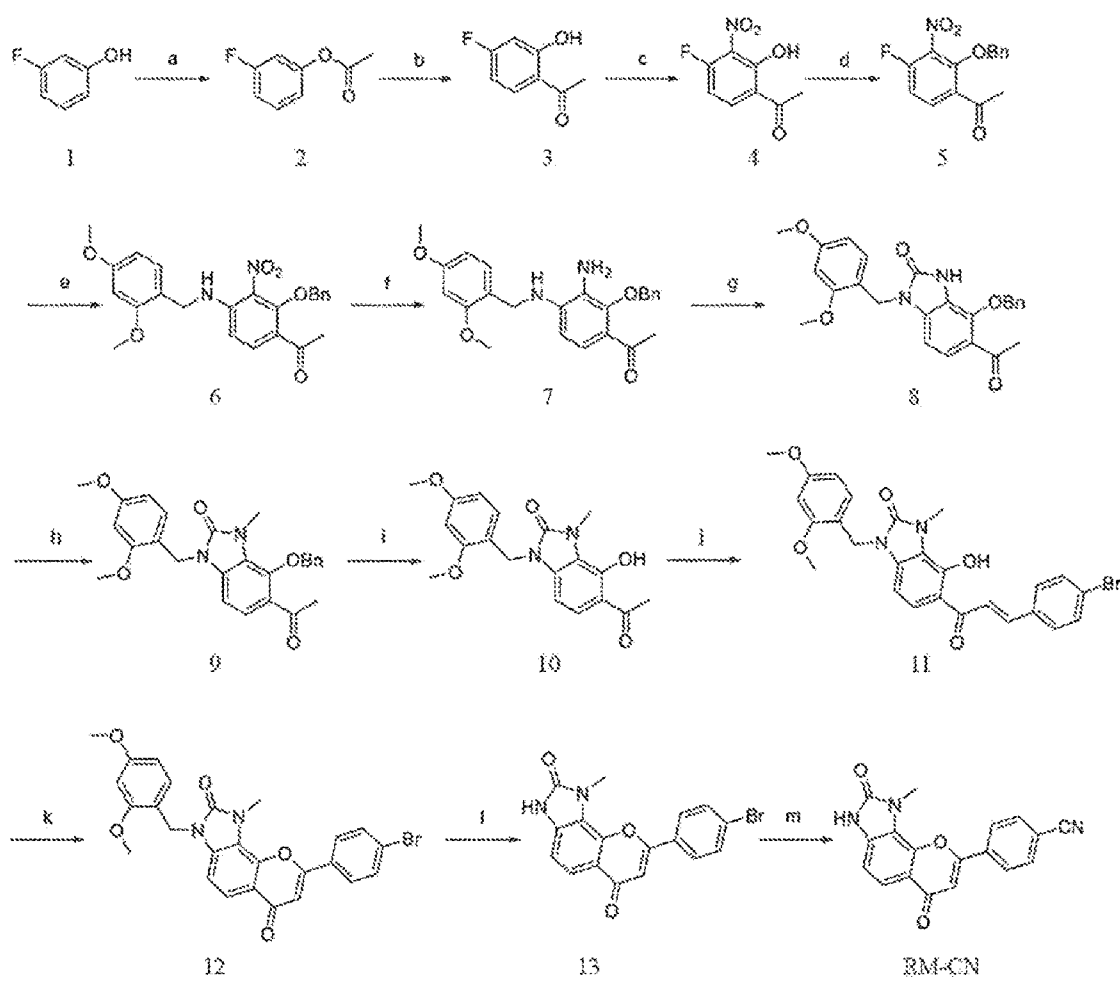


FIG. 1B

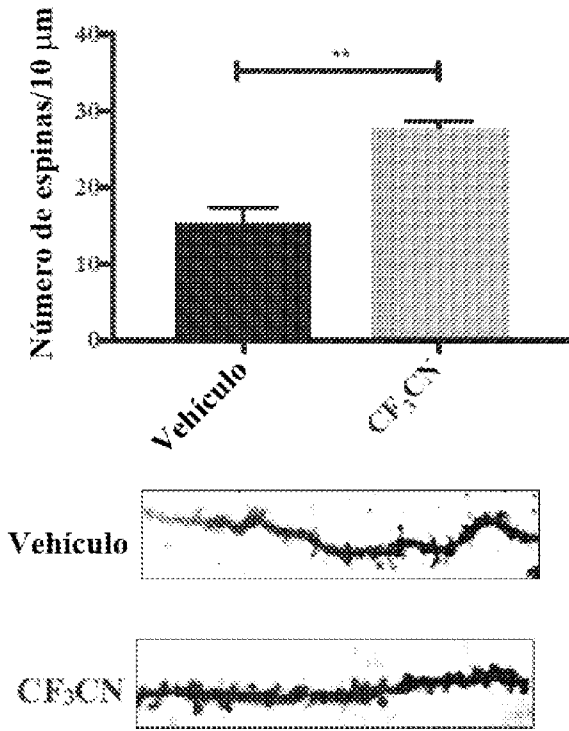


FIG. 2A

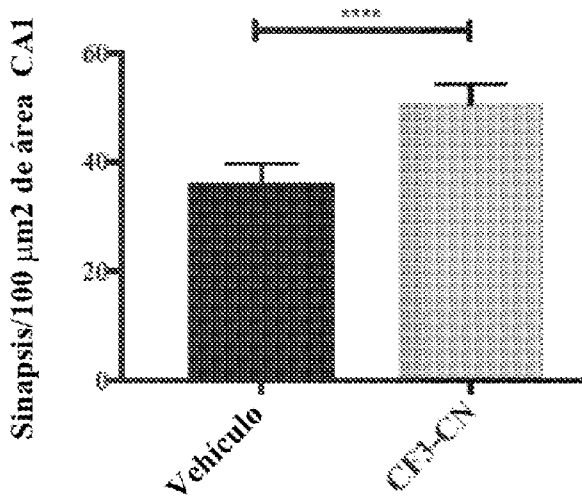


FIG. 2B

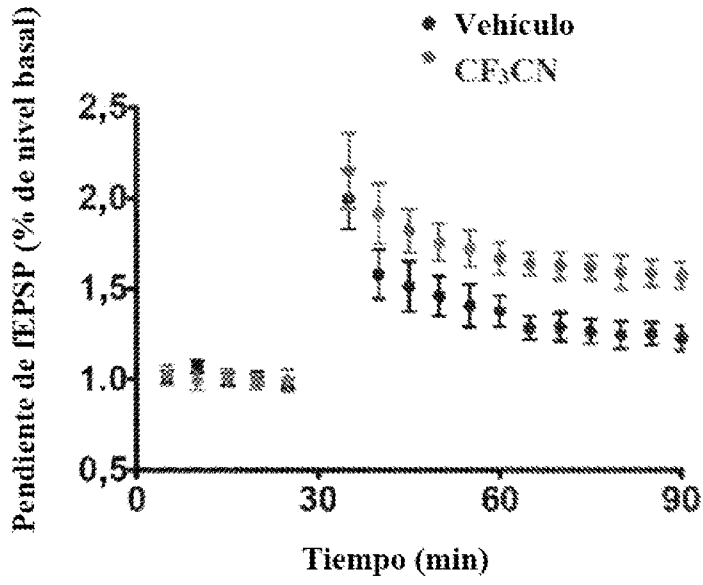


FIG. 2C

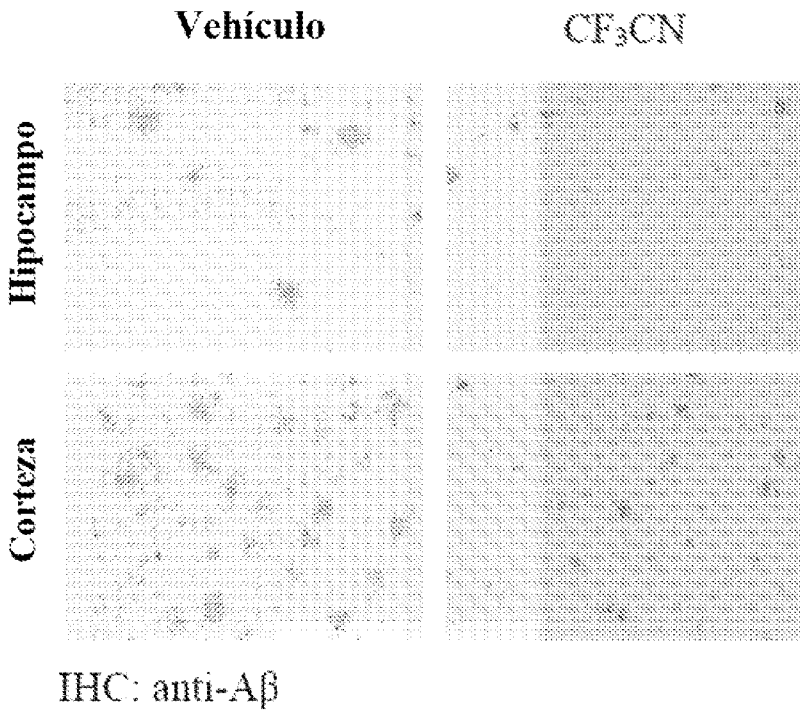


FIG. 3A

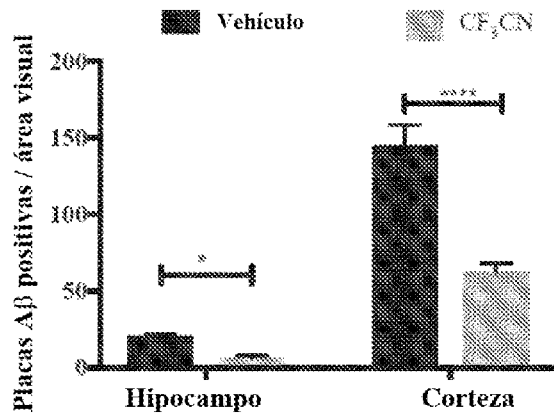


FIG. 3B

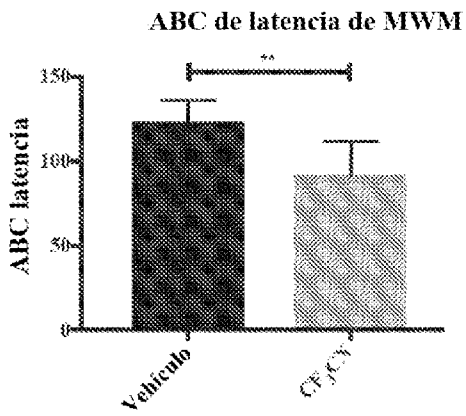


FIG. 3C

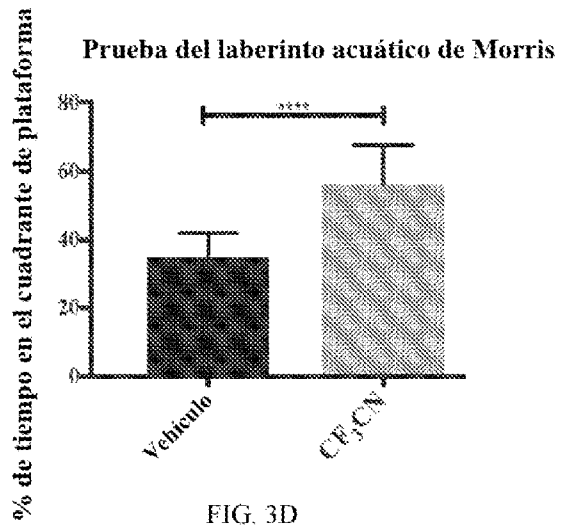


FIG. 3D

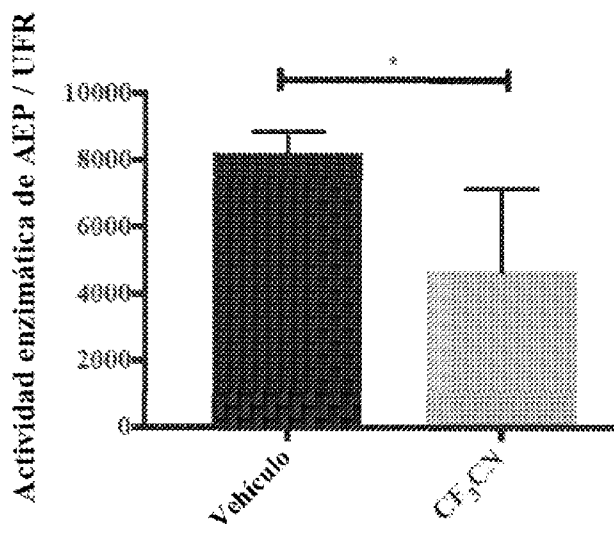


FIG. 4