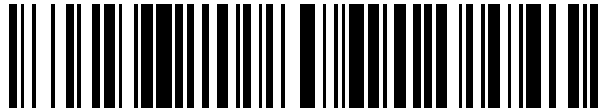


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 881**

51 Int. Cl.:

C12N 5/07 (2010.01)

C12N 5/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006 E 12169982 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2581440**

54 Título: **Procedimientos para facilitar la supervivencia de células neuronales usando miméticos de neurotrofina BDNF peptídicos y no peptídicos**

30 Prioridad:

08.06.2005 US 688767 P

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

12.05.2016

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT
CHAPEL HILL (33.3%)**

**308 Bynum Hall, Campus Box 4105
Chapel Hill, North Carolina 27599-4105, US;**

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (33.3%) y**

**THE U.S. GOVERNMENT (REPRESENTED BY) THE
DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**LONGO, FRANK M. y
MASSA, STEPHEN M.**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el
folleto original publicado por la Oficina
Europea de Patentes**

ES 2 569 881 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

Procedimientos para facilitar la supervivencia de células neuronales usando miméticos de neurotrofina BDNF peptídicos y no peptídicos

5

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud se basa en realizaciones y prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos de número de serie 60/688.767, presentada el 8 de junio, 2005, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

10

DECLARACIÓN DE SUBVENCIÓN

[0002] La presente materia objeto descrita se hizo con el apoyo del gobierno de EE.UU. con la subvención nº NS30687 adjudicada por el Instituto Nacional de Salud y la subvención nº 40967 adjudicada por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento. Por lo tanto, el gobierno de EE.UU. tiene ciertos derechos sobre la presente materia objeto descrita.

15

CAMPO TÉCNICO

20

[0003] La presente materia objeto descrita se refiere en general al tratamiento de trastornos en un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a trastornos neurológicos. Más en particular, los procedimientos de la presente materia objeto descrita se refieren a la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para la molécula del receptor TrkB para tratar un trastorno en el sujeto.

25

TABLA DE ABREVIATURAS

2D - Bidimensional

30

3D - Tridimensional

A β - amiloide β

Ac - anticuerpo

35

EA - enfermedad de Alzheimer

ELA - esclerosis lateral amiotrófica

40

BCA - ácido bicinconínico

BDNF - factor neurotrófico derivado del cerebro

b.i.d. - dos veces al día

45

cm - centímetro

d - día

50

D - Dalton

DMEM - medio Eagle modificado por Dulbecco

ECL - quimioluminiscencia electrogenerada

55

EDTA - ácido etilendiaminatetraacético

ELISA - Enzimoimmunoanálisis de adsorción

- ERK - proteína quinasa regulada por señales extracelulares
- FBS - suero bovino fetal
- 5 g - gramos
- h - horas
- HBA - aceptor de enlace de hidrógeno
- 10 HBD - dador de enlace de hidrógeno
- EH - enfermedad de Huntington
- 15 HEPES - ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazinaetanosulfónico
- HRP - peroxidasa de rábano picante
- IgG - inmunoglobulina
- 20 IP - Intraperitoneal
- IV - intravenoso
- 25 K³² - resto lisina número 32
- kcal - kilocalorías
- kg - kilogramo
- 30 MBP - proteína básica de mielina
- mg - miligramos
- 35 min - minutos
- ml - mililitros
- mM - milimolar
- 40 mol - moles
- MTT - bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
- 45 PM - peso molecular
- NaCl - cloruro sódico
- ng - nanogramos
- 50 nM - nanomolar
- NS - no significativo
- 55 RMN - resonancia magnética nuclear
- NGF - factor de crecimiento nervioso
- nM - nanomolar

P - probabilidad

p75^{NTR} - receptor de neurotrofina p75

5

PBS - disolución salina tamponada con fosfato

EP - enfermedad de Parkinson

10 pmol - picomoles

PMSF - fluoruro de fenilmetilsulfonilo

v.o. - vía oral (por la boca)

15

pro-NGF - precursor del NGF no procesado

PVDF - poli(fluoruro de vinilideno)

20 SDS - dodecilsulfato sódico

EE - error estándar

e.e.m. - error estándar de la medición

25

Tris - 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

TUNEL - marcaje de mella final con trifosfato de desoxiuridina mediado por desoxinucleotidil transferasa terminal

30 μg - microgramos

μl - microlitros

μM - micromolar

35

% - porcentaje

$^{\circ}\text{C}$ - grados Celsius

40 \geq - mayor que o igual a

$>$ - mayor que

\leq - menor o igual a

45

$<$ - menor que

ANTECEDENTES

50 **[0004]** Las neurotrofinas son polipéptidos que tienen una función en el desarrollo, función y/o supervivencia de determinadas células, que incluyen las neuronas. La muerte o disfunción de neuronas se ha implicado directamente en una serie de trastornos neurológicos. Se ha sugerido que las alteraciones en la localización de neurotrofinas, niveles de expresión de neurotrofinas y/o niveles de expresión de los receptores que se unen a las neurotrofinas, están conectados con la degeneración o disfunción neuronal. Esta degeneración o disfunción puede ocurrir en los

55 trastornos neurológicos de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntignton y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) entre otras. Las neurotrofinas también median mecanismos fundamentales relevantes para trastornos no neurológicos, que incluyen por ejemplo, la depresión, obesidad y afecciones isquémicas de tejidos periféricos.

[0005] Se ha identificado una variedad de neurotrofinas, que incluyen el factor de crecimiento nervioso (NGF),

neurotrofina 3 (NT-3), neurotrofina 4/5 (NT-4/5), neurotrofina 6 (NT-6) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Las neurotrofinas se encuentran tanto en forma de precursor, conocido como pro-neurotrofinas, como en forma madura. Las formas maduras son proteínas de aproximadamente 120 aminoácidos de longitud que existen en estados fisiológicos como homodímeros estables no covalentes, de aproximadamente 25 kDa. Cada monómero de neurotrofina incluye tres bucles en horquilla β expuestos a disolvente, denominados bucles 1, 2 y 4, que presentan grados relativamente altos de conservación de aminoácidos a lo largo de la familia de neurotrofinas.

[0006] Las neurotrofinas maduras se unen con preferencia a los receptores Trk y $p75^{NTR}$, mientras que las pro-neurotrofinas, que contienen un dominio N-terminal eliminado proteolíticamente en las formas maduras, interaccionan principalmente con el receptor $p75^{NTR}$ y por sus dominios N-terminales, con el receptor de separación sortilina (Fahnestock, M., Michalski, B., Xu, B., Coughlin, M.D. (2001) *Mol Cell Neurosci* 18, 210-220; Harrington, A.W. y col. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 6226-6230; Nykjaer, A. y col., (2004) *Nature* 427, 843-848). El receptor $p75^{NTR}$ interacciona con Trk y modula la señalización de Trk, pero también se acopla independientemente a varios sistemas de señalización, que incluyen señales de pro-supervivencia, IRAK/TRAF6/NF κ B, PI3/AKT, y señales pro-apoptóticas, NRAGE/JNK (Mamidipudi, V., Li, X., Wooten, M.W. (2002) *J Biol Chem* 277, 28010-28018; Roux, P.P., Bhakar, A.L., Kennedy, T.E., Barker, P.A. (2001) *J Biol Chem* 276, 23097-23104; Salehi, A.H., y col. (2000) *Neuron* 27, 279-288).

[0007] Dependiendo de los ligandos operativos, la coexpresión de Trk o de otros receptores, y la expresión de elementos de señalización corriente abajo, $p75^{NTR}$ promueve la supervivencia o muerte celular. proNGF induce la muerte de neuronas de los ganglios cervicales superiores y de oligodendrocitos a través de $p75^{NTR}$, y se ha mostrado que su unión concomitante a $p75^{NTR}$ y sortilina activa las rutas de muerte celular (Nykjaer, A. y col., (2004) *Nature* 427, 843-848; Lee, R., Kermani, P., Teng, K.K., Hempstead, B.L. (2001) *Science* 294, 1945-1948; Beattie, M.S., y col. (2002) *Neuron* 36, 375-386).

[0008] Cuando se administran para uso terapéutico, las neurotrofinas presentan propiedades farmacológicas subóptimas, que incluyen poca estabilidad con semividas en el suero bajas, probable biodisponibilidad oral baja, y penetración en el sistema nervioso central restringida (Podulso, J.F., Curran, G.L. (1996) *Brain Res Mol Brain Res* 36, 280-286; Saltzman, W.M., Mak, M.W., Mahoney, M.J., Duenas, E.T., Cleland, J.L. (1999) *Pharm Res* 16, 232-240; Partridge, W.M. (2002) *Adv Exp Med Bio* 513, 397-430). Además, los efectos altamente pleiotrópicos de las neurotrofinas logrados por la acción de la red de señalización de triple receptor, aumenta las posibilidades de efectos adversos.

[0009] Desgraciadamente, consideraciones técnicas y éticas han dificultado mucho así el desarrollo de agentes terapéuticos basados en neurotrofinas. Por ejemplo, es técnicamente difícil producir suficientes cantidades de neurotrofinas puras usando técnicas de ADN recombinantes. Además, aunque se pueden usar células fetales humanas para producir neurotrofinas, las ramificaciones éticas surgidas por el uso de dichas células (típicamente obtenidas de un feto abortado) han impedido el uso de este procedimiento.

[0010] Estudios previos han descrito la creación de péptidos sintéticos que corresponden a diferentes dominios de la proteína BDNF, que son capaces de lograr el efecto del BDNF de promover la extensión de neuritas. (O'Leary y Hughes, 2003; Williams et al., 2005; Fletcher y Hughes, 2006). Aunque no se sabe si estos péptidos de BDNF sintéticos realmente activan el receptor TrkB o si logran sus efectos neurotróficos mediante un mecanismo no de TrkB, estos péptidos son demasiado grandes (PM aproximadamente 2000) para constituir medicamentos reales.

[0011] Por consiguiente, hay una necesidad no satisfecha en la técnica para el desarrollo de agentes peptídicos o no peptídicos, moléculas pequeñas (por ejemplo, PM < 500, característicos de fármacos satisfactorios) basados en neurotrofinas para usar en el tratamiento de trastornos. En particular, es necesario identificar moléculas pequeñas que imiten regiones clave de las proteínas de neurotrofinas y tengan la capacidad de activar el receptor TrkB. Hay una necesidad adicional de moléculas pequeñas que se dirijan a los receptores TrkB para evitar o minimizar interacciones potencialmente perjudiciales con los receptores $p75^{NTR}$ y sortilina.

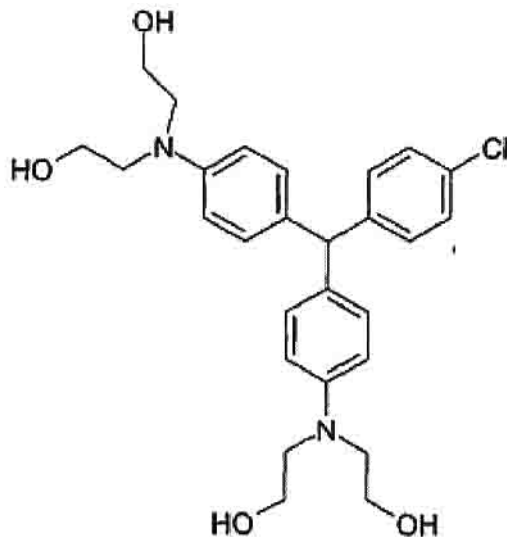
RESUMEN

[0012] Este resumen cita varias realizaciones de la presente materia objeto descrita, y en muchos casos cita variaciones y permutaciones de estas realizaciones. Este resumen es simplemente ilustrativo de las numerosas y variadas realizaciones. La mención de una o más características representativas de una realización dada es igualmente ilustrativa. Dicha realización puede existir típicamente con o sin la o las características mencionadas; igualmente, esas características se pueden aplicar a otras realizaciones de la presente materia objeto descrita, sean

citadas o no en este resumen. Para evitar excesiva repetición, este resumen no cita o sugiere todas las posibles combinaciones de dichas características.

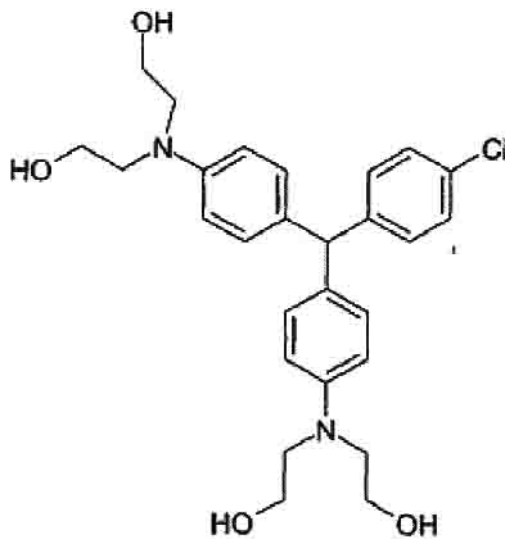
5 **[0013]** Se describe en el presente documento un compuesto para usar en un procedimiento para tratar un trastorno en un sujeto que necesite tratamiento para el mismo, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto, tratando de esta forma el trastorno, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntignton y enfermedad de Parkinson; y en el que el compuesto es

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Se describe además en el presente documento una formulación farmacéutica que comprende una forma farmacéutica unitaria de un compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto es



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen además en el presente documento procedimientos

de tratamiento de un trastorno en un sujeto, que incluyen tanto trastornos neurológicos como no neurológicos, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto molécula pequeña que tiene especificidad de unión y/o modulación por una molécula del receptor TrkB.

5 **[0014]** Como se describe, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, neuropatía diabética, neuropatía periférica, complicaciones de trasplante de nervios, enfermedad de la motoneurona, esclerosis múltiple, demencia por VIH, lesión de nervios periféricos, pérdida auditiva, depresión, obesidad, síndrome metabólico, dolor,
10 cáncer, y afecciones que implican la degeneración o disfunción de células que expresan TrkB.

[0015] En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano.

[0016] También se describen en el presente documento procedimientos para facilitar la supervivencia de células
15 neuronales o promocionar la función neuronal, que comprenden tratar una célula neuronal con un compuesto que tiene la capacidad de unirse y/o modular específicamente la actividad de una molécula del receptor TrkB.

[0017] Se describen además en el presente documento compuestos que tienen especificidad de unión y/o
20 modulación por una molécula del receptor TrkB.

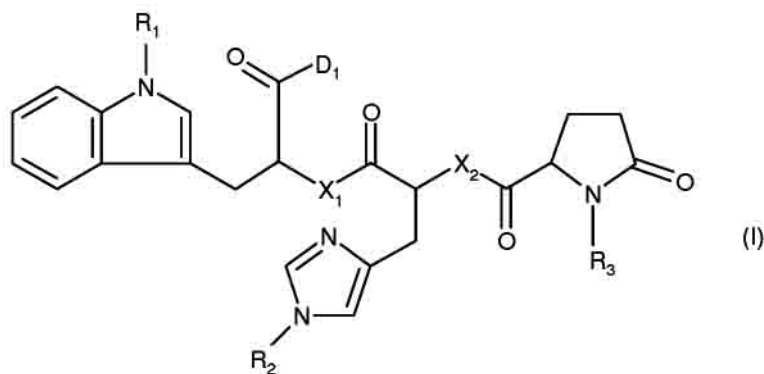
[0018] En algunas realizaciones, el compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación por una molécula del receptor TrkB es un mimético de un bucle de giro β del BDNF.

[0019] En algunas realizaciones, el compuesto comprende una farmacóforo sustancialmente idéntico al
25 farmacóforo ilustrado en la figura 1.

[0020] En algunas realizaciones, el compuesto es una molécula pequeña o péptido pequeño.

[0021] En algunas realizaciones, el bucle de giro β del BDNF es el bucle 2.

30 **[0022]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el bucle 2 del compuesto mimético del BDNF tiene una estructura de fórmula (I):

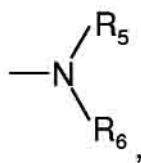


35 en la que:

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

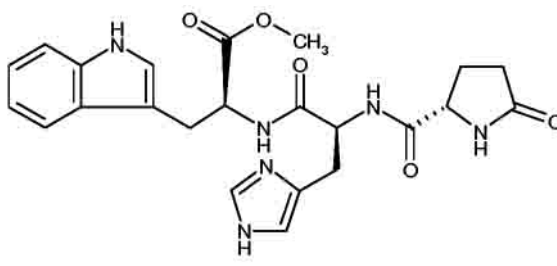
40 X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de CH₂ y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

45 D₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y



en el que R₅ y R₆ son H, alquilo, aralquilo, o arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

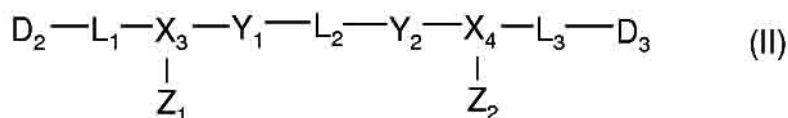
5 **[0023]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (I) es



o un estereoisómero del mismo.

10

[0024] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (II):



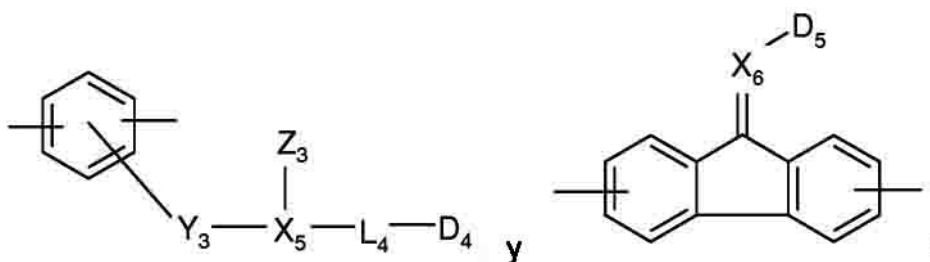
15

en la que:

L₁ y L₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquileno C₁-C₅, arileno, aralquileno y arileno sustituido;

20

L₂ se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₁-C₅, arileno, aralquileno, substituted arileno,



25 L₄ es alquileno C₁-C₅;

Z₁, Z₂ y Z₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo y aralquilo;

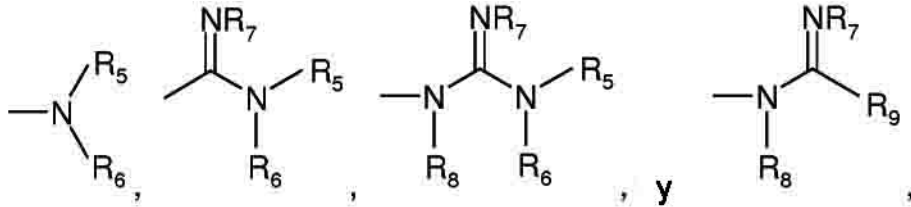
X₃, X₄, X₅ y X₆ son independientemente N o CH;

30

Y₁, Y₂ e Y₃ son independientemente carbonilo, sulfonilo o metileno; y

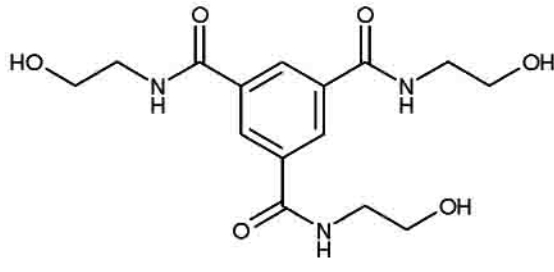
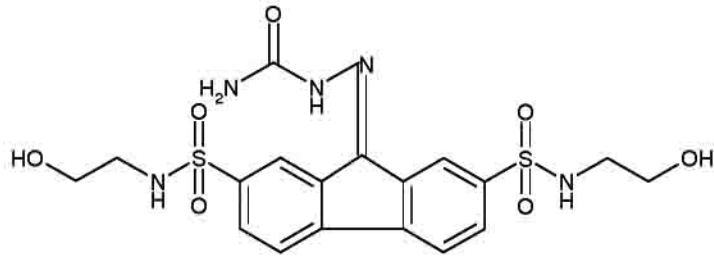
D₂, D₃, D₄ y D₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno, hidroxilo, mercapto, mercaptoalquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, aciloxilo, carboxilo, alquiloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, acilamino,

carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

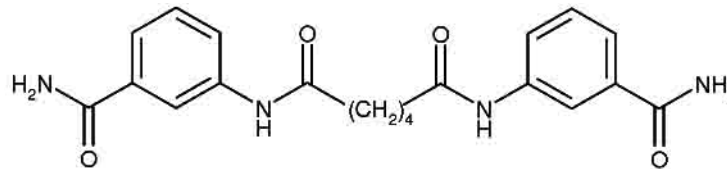


5 en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

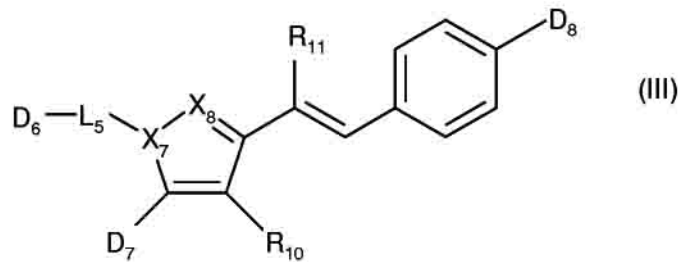
10 **[0025]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en:



15 y



20 **[0026]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (III):



en la que:

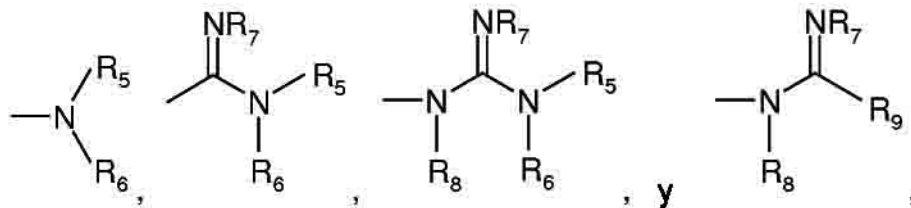
5 L₅ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₇ y X₈ son independientemente N o CH;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo y ciano;

10

D₆, D₇ y D₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



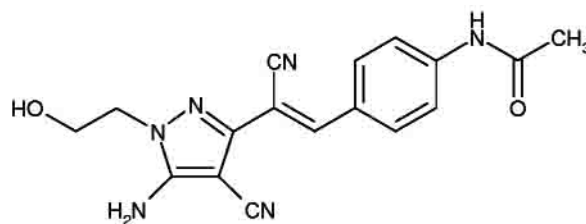
15

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

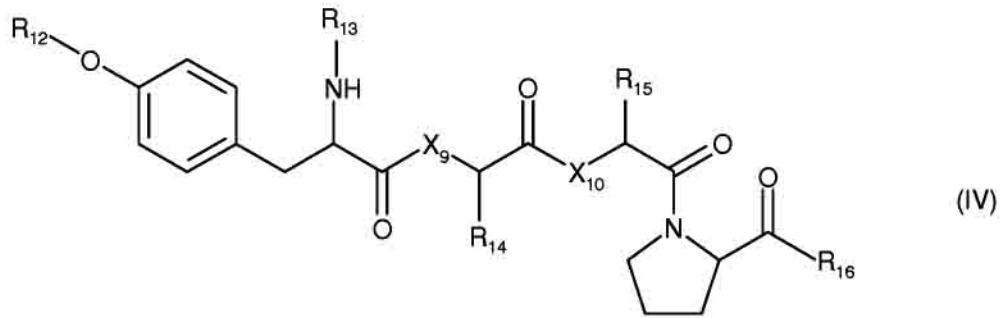
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

[0027] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (III) es



25 **[0028]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (IV):



en la que:

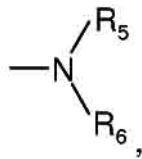
5 X_9 y X_{10} son independientemente CH_2 o NR_4 , en el que R_4 se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo, acilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

10 R_{13} se selecciona de H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente de H alquilo, alquilo sustituido y aralquilo; y

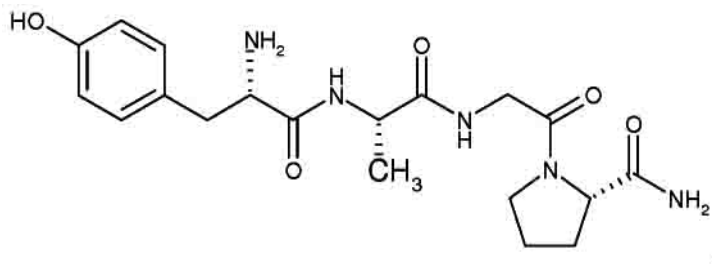
15 R_{16} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y



en el que R_5 y R_6 son H, alquilo, aralquilo, o arilo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

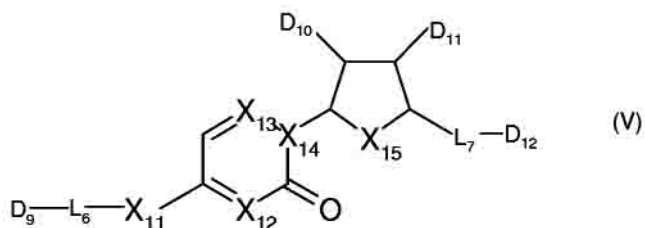
[0029] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (IV) es



25

o un estereoisómero del mismo.

[0030] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF
30 tiene una estructura de fórmula (V):



en la que:

5 L₆ y L₇ están independientemente presentes o ausentes, y si están presentes son alquileo C₁-C₅;

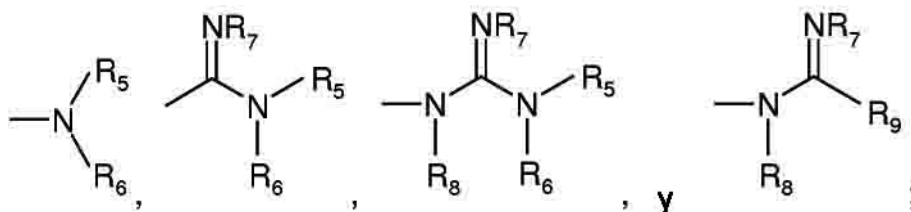
X₁₁ es O, S, CH₂ o NR₁₇, en el que R₁₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

X₁₂, X₁₃ y X₁₄ son independientemente CH o N;

10

X₁₅ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₈, en el que R₁₈ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

D₉, D₁₀, D₁₁ y D₁₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, aciloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



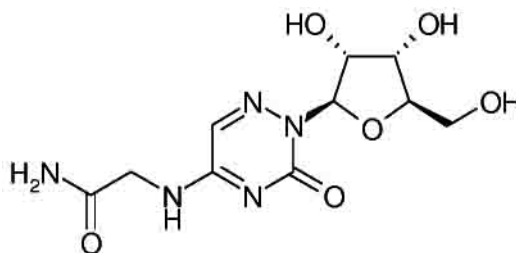
y

20

R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo, y arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

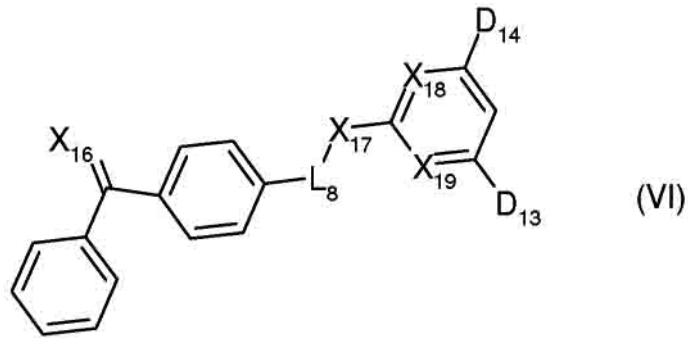
25 **[0031]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (V) es



o un estereoisómero del mismo.

30

[0032] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (VI):



en la que:

5 L₈ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₉, en el que R₁₉ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;
 X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en O, S, CH₂ y NR₂₀, en el que R₂₀ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

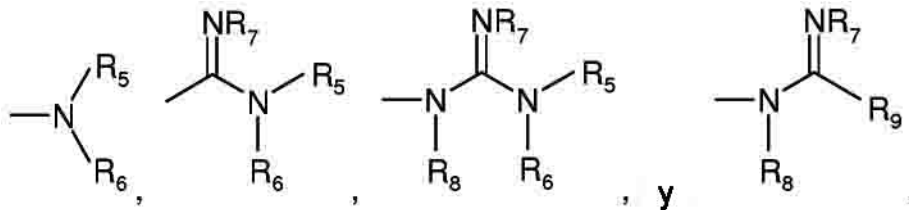
10

X₁₈ y X₁₉ se seleccionan independientemente de N y CH; y

D₁₃ y D₁₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloicarbonilo, ariloicarbonilo, aralcoxicarbonilo,

15

acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

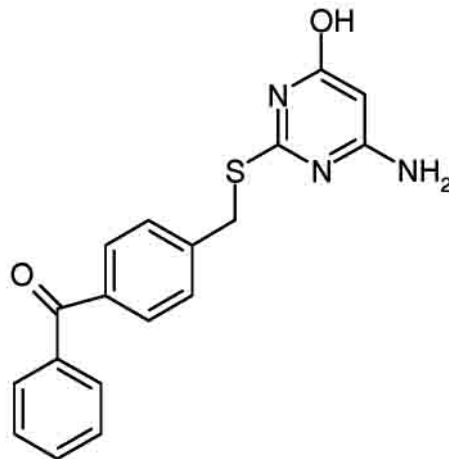


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

20

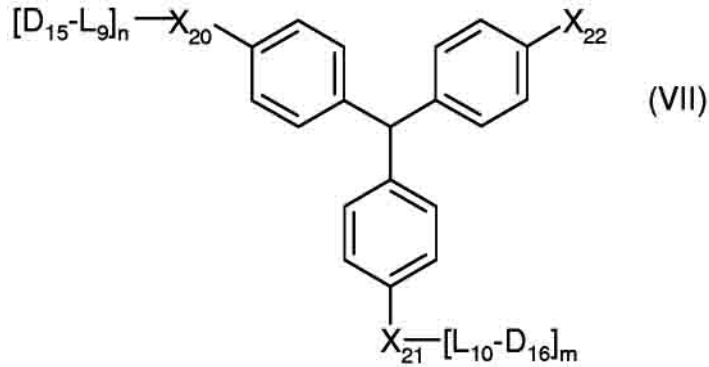
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0033] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (VI) es



25

[0034] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (VII):



5

en la que:

m y n son independientemente 1 o 2;

10

cada L₉ y L₁₀ puede estar presente o ausente, y cuando está presente es alquileno C₁-C₅;

X₂₀ y X₂₁ se seleccionan independientemente de CH, CH₂, N, y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

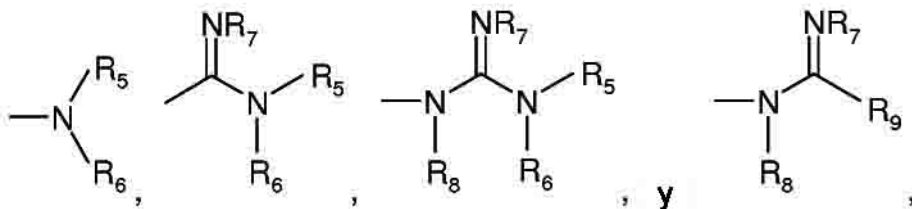
15

X₂₂ se selecciona de H y halógeno; y

cada D₁₅ y cada D₁₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo,

20

aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

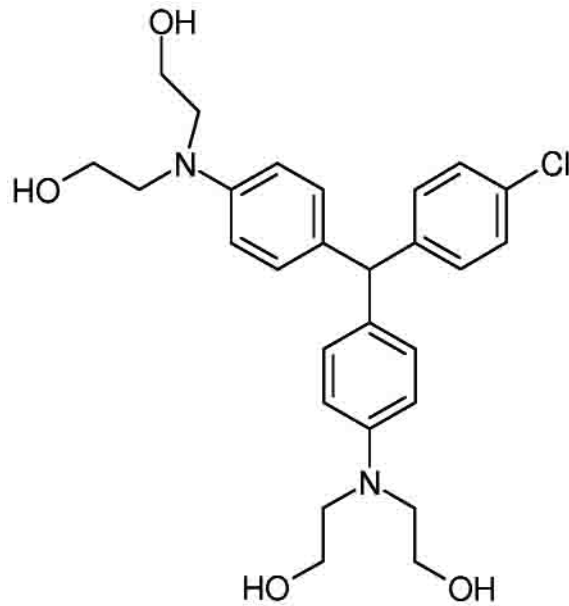


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

25

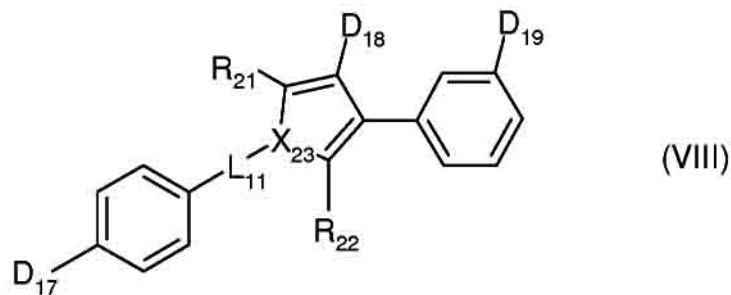
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0035] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) es



[0036] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (VIII):

5



en la que:

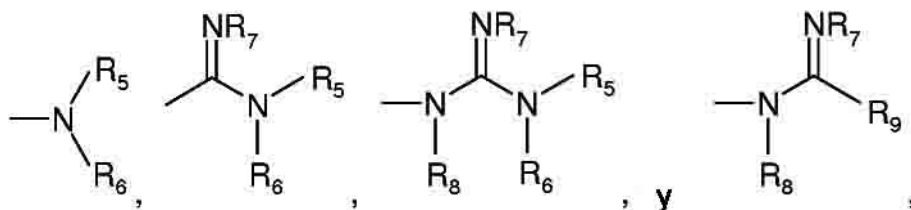
10 L₁₁ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₃ es N o CH;

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

15

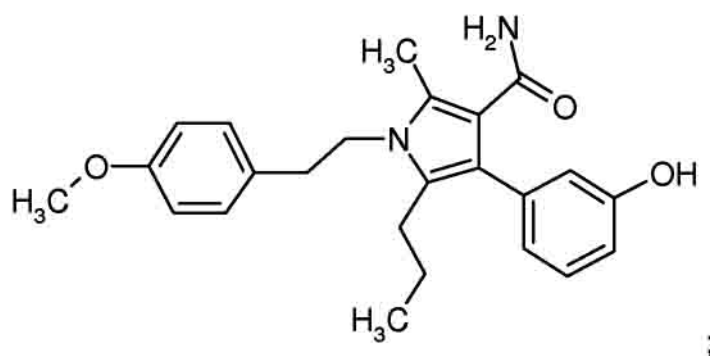
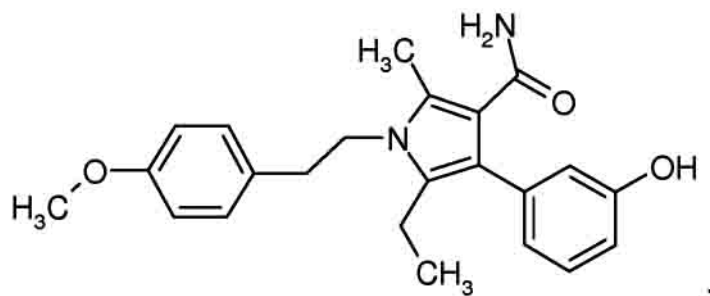
D₁₇, D₁₈ y D₁₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



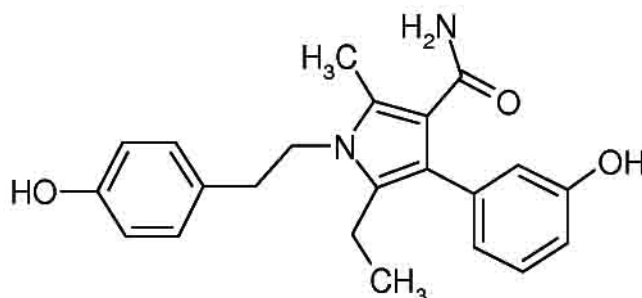
20

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

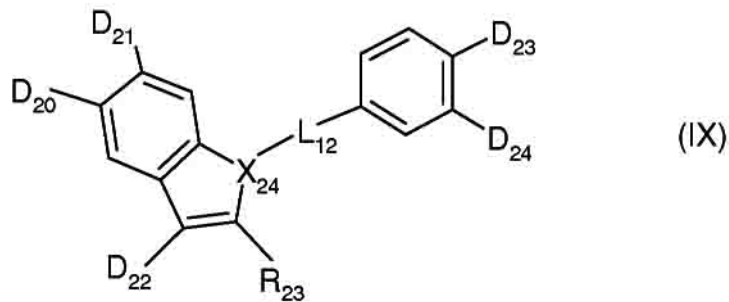
- 5 **[0037]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (VIII) se selecciona del grupo que consiste en:



10 y



- [0038]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF
15 tiene una estructura de fórmula (IX):



en la que:

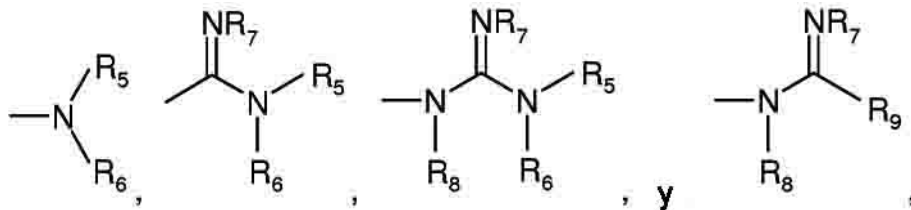
5 L₁₂ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₄ es N o CH;

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

10

D₂₀, D₂₁, D₂₂, D₂₃ y D₂₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

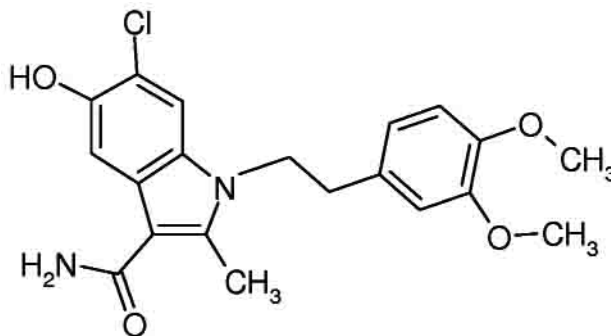


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

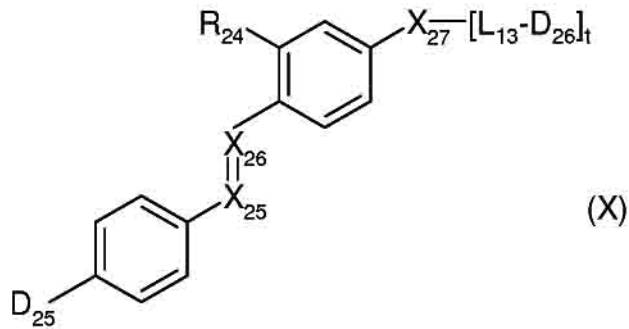
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

[0039] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (IX) es



25 **[0040]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (X):



en la que:

5 t es 1 o 2;

cada L₁₃ está presente o ausente, y cuando está presente es alqueno C₁-C₅;

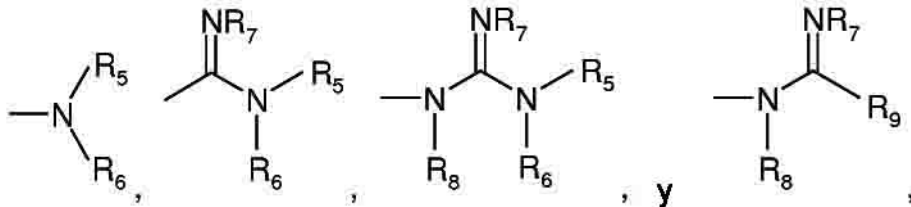
X₂₅ y X₂₆ se seleccionan de N y CH;

10

X₂₇ se selecciona de N, CH, CH₂ y NR₂₅, en el que R₂₅ es H o alquilo;

R₂₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

15 D₂₅ y cada D₂₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

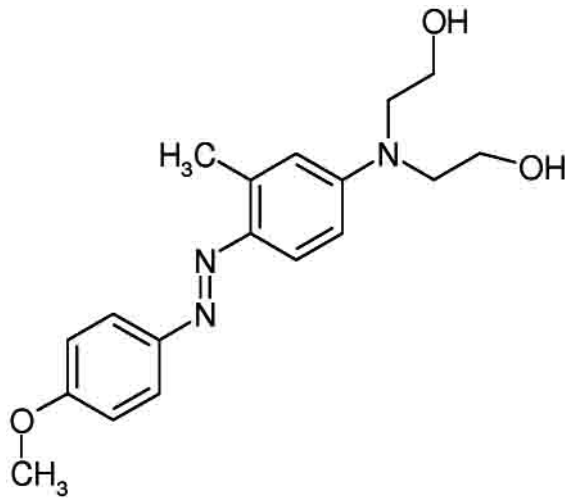


20

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

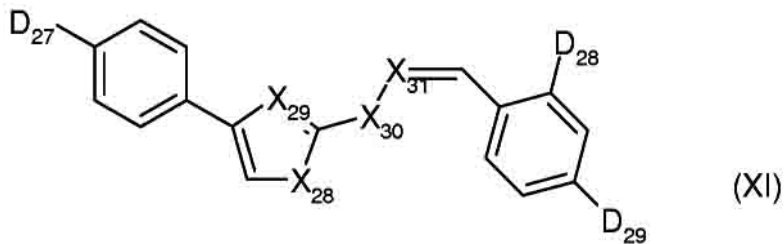
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0041]** En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (X) es



[0042] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (XI):

5



en la que:

10 X₂₈ se selecciona de CH₂, O, S y NR₂₆, en el que R₂₆ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

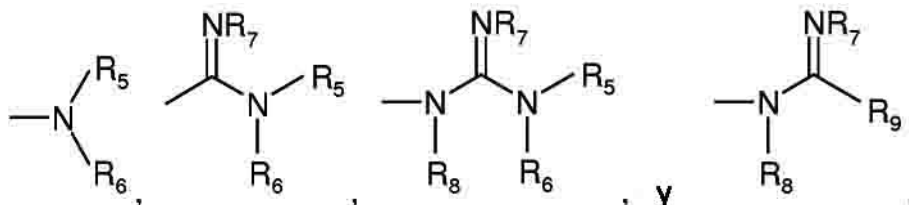
X₂₉ es N o CH;

X₃₀ es CH₂ o NR₂₇; en el que R₂₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

15

X₃₁ es N o CH; y

D₂₇, D₂₈ y D₂₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, 20 aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

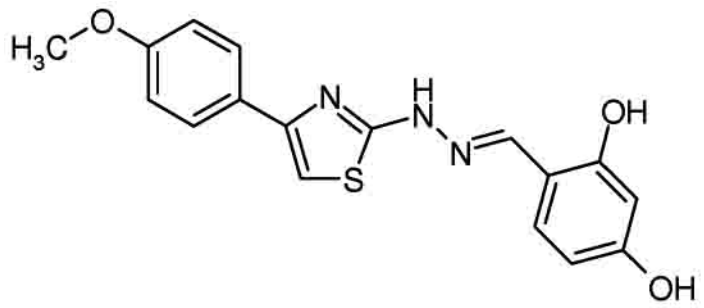


en el que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo, y arilo;

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0043] En algunas realizaciones (no de acuerdo con la invención), el compuesto de fórmula (XI) es



5 **[0044]** En algunas realizaciones, el compuesto es un derivado de un compuesto original que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB, en el que el derivado también tiene especificidad de unión y/o modulación para el receptor TrkB o en el que el derivado se modifica in vivo para formar un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para el receptor TrkB. En algunas realizaciones, el derivado presenta una mejora en al menos una de las características seleccionada del grupo que consiste en potencia, selectividad,
10 hidrofiliidad, lipofiliidad, anfipaticidad, solubilidad, biodisponibilidad, y resistencia a la degradación hepática, comparado con el compuesto original.

[0045] Un objeto de la presente materia objeto descrita es proporcionar procedimientos y composiciones para facilitar la supervivencia de células neuronales o promover la función de neuronas u otras células que llevan TrkB
15 usando moléculas pequeñas miméticas de BDNF.

[0046] Habiéndose expuesto en lo que antecede un objeto de la presente materia objeto descrita, y que se aborda todo o en parte por la presente materia objeto descrita, otros objetos se harán evidentes al avanzar la descripción cuando se tome en relación con los ejemplos y dibujos que acompañan como se describe mejor en lo sucesivo.
20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0047]

25 La figura 1 es una representación en cinta de la estructura cristalina de rayos X de una parte del péptido BDNF humano que incluye el bucle 2. Las funciones de los enlaces de hidrógeno están representadas por parejas de esferas con sus posiciones relativas indicando las situaciones del aceptor y dador. Una de las esferas de cada pareja está centrada en la función de aceptor/dador putativo en el modelo, mientras que la otra (es decir, la esfera centrada en el extremo de señalización de la flecha) indica el sitio objetivo de una función complementaria en cualquier molécula que interaccione potencialmente. El diámetro de las esferas representa una tolerancia espacial para la función química que corresponde con los barridos de biblioteca de confórmeros 3D.
30

La figura 2 son una serie de fotomicrografías de fluorescencia de cultivos neuronales de hipocampo de ratón E16 tratados con medio de cultivo (CM) solo o medio que contiene BDNF o compuesto 4 (también se denomina en las
35 figuras LM22A-4 y BD2-4), que muestran que el compuesto 4 tiene efectos neurotróficos similares a los del BDNF. Las neuronas se inmunotiñen con anticuerpo GAP43.

Las figuras 3A-3E son una serie de curvas de respuesta a la dosis-supervivencia de neuronas del BDNF (figura 3A), compuesto 1 (también denominado BD2-1, figura 3B), compuesto 2 (también denominado BD2-2, figura 3C),
40 compuesto 3 (también denominado BD2-3, figura 3D), y compuesto 4 (también denominado BD2-4, figura 3E), usando neuronas de hipocampo de ratón E16. La supervivencia se determinó como el número total de células en cada pocillo que estaban tanto morfológicamente intactas como cargadas con producto de conversión de MTT en formazán azul (Longo, F.M., Manthorpe, M., Xie, Y.M., y Varon, S. (1997) *J Neurosci Res.* 48, 1-17). Los recuentos se normalizaron respecto a la supervivencia lograda con BDNF 25 ng/ml. La supervivencia se evaluó a las 48 h. Los
45 símbolos y barras indican media +/- e.e.m., y las líneas son ajustes de un modelo de aumento exponencial individual de los datos.

La figura 4 es una gráfica de barras que compara la supervivencia de neuronas (neuronas de hipocampo de ratón

E16) sin tratamiento (CM), con tratamiento con BDNF (50 ng/ml), con compuesto 4 (BD2-4) o con una combinación de BDNF y compuesto 4 (BDNF + BD2-4), mostrando que el compuesto 4 es un agonista parcial del BDNF. Esta es la primera observación de que una molécula pequeña mimética de BDNF puede funcionar como un agonista parcial.

5 La figura 5A es una imagen compuesta digital de transferencias Western que siguen la activación de Trk como se indica por la promoción de la fosforilación de Trk en Y490 en células NIH3T3 que expresan TrkB (dos paneles superiores) o TrkA (dos paneles inferiores) demostrando que el BDNF y el compuesto 4 (BD2-4) (como se indica encima de cada banda en las transferencias) activan TrkB y no TrkA, mientras que el NGF (segunda columna desde la izquierda) activa TrkA pero no TRkB. La banda superior para cada pareja muestra tinción con anticuerpo dirigido
10 contra p-Trk^{Y490} (p-Trk^{Y490}), mientras que la banda inferior de cada pareja muestra TrkB o TrkA total. CM representa medio de cultivo.

La figura 5B es una imagen compuesta digital de transferencias Western que siguen la activación de TrkC como se indica por la promoción de la fosforilación de Trk en Y490 en células NIH3T3 que expresan TrkC. El BDNF y el
15 compuesto 4 (BD2-4) (las dos bandas de la derecha) no activan activa TrkC, mientras que NT-3 (segunda banda desde la izquierda) activa TrkC. CM representa medio de cultivo.

La figura 6A es una gráfica de barras que muestra la prevención de la muerte inducida por ácido quinolínico de neuronas del cuerpo estriado de ratón E16, por diferentes concentraciones de BDNF y compuesto 4 (BD2-4). La
20 muerte inducida por ácido quinolínico se usa como un modelo para la muerte neuronal en la enfermedad de Huntington (EH). La aplicación de ácido quinolínico 7,5 mM, conduce a la muerte de aproximadamente 50% de las neuronas, como se ve comparando el medio de cultivo solo (CM) con el ácido quinolínico en ausencia de BDNF. Las barras indican media \pm e.e.m.

25 La figura 6B es una gráfica de barras que muestra los efectos de K252a (un inhibidor de la activación del receptor TrkB) en la prevención de la muerte inducida por ácido quinolínico de neuronas del cuerpo estriado de ratones E16 por BDNF y el compuesto 4 (BD2-4). MC representa el medio de cultivo y QUIN representa el ácido quinolínico. Las barras indican media \pm e.e.m. y *** indica $p < 0,005$ prueba t de Student.

30 La figura 6C es una gráfica de barras del resultado de un estudio similar al descrito para la figura 6B usando solo neuronas positivas para Darp32. Las barras indican media \pm e.e.m. y *** indica $p < 0,005$ prueba t de Student.

La figura 7 es una gráfica de barras que muestra que los miméticos de BDNF previenen la muerte neuronal en el modelo de enfermedad de Parkinson (EP). Como se indica por la segunda barra desde la izquierda, el inhibidor de
35 TrkB K252a tiene un efecto pequeño en la disminución de la supervivencia celular en células de neuroblastoma SH-SY5Y comparado con células tratadas solo con medio de cultivo (CM). La neurotoxina 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺, 100 μ M) promueve la muerte de esencialmente todas las células. La actividad inductora de muerte de MPP⁺ es bloqueada significativamente en una extensión similar por BDNF y BD2-4 (compuesto 4). K252a bloquea el efecto de protección de BDNF y BD2-4 (las dos barras de la derecha de la gráfica) indicando que este efecto protector es
40 mediado por la activación de TrkB. Se muestra la media \pm EE. El análisis de ANOVA de una vía mostraba efectos significativos entre condiciones de fármaco ($F = 648,2$, $P < 0,0001$). *** $P < 0,001$ frente a MPP⁺, # $P < 0,001$ frente a CM.

La figura 8 es una gráfica que muestra que BDNF y los miméticos de BDNF previenen la degeneración neuronal
45 inducida por A β en neuronas de hipocampo de E16-17. Se muestra la supervivencia de células neuronales en medio de cultivo (CM) y con la adición de oligómero A β _{desordenado} 10 μ M, en las dos barras del lado izquierdo de la gráfica, como controles positivos. Las células también se trataron con A β ₁₋₄₂ 10 μ M solo o en combinación con NGF (100 ng/ml), mimético de NGF LM11A-31 (100 nM), una combinación de NGF y LM11A-31, compuesto 4 (BD2-4, 500 nM), Compound 24 (BD2-24, 500 nM), o BDNF 20 o 100 ng/ml, Como se indica debajo de cada barra. La adición del
50 oligómero A β ₁₋₄₂ pero no del oligómero A β _{desordenado} de control produjo una reducción de aproximadamente 40% de la supervivencia neuronal. Los miméticos de BDNF BD2-4 y BD2-24 eran tan eficaces como el BDNF en el bloqueo de la degeneración inducida por A β . Se muestran media + EE y *** $p < 0,001$ para la supervivencia por encima del valor inicial de CM.

55 DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0048] En sujetos con trastornos particulares, que incluyen trastornos neurológicos y otros trastornos, se pueden producir alteraciones en la localización de neurotrofinas, niveles de expresión de neurotrofinas y/o niveles de expresión de los receptores que se unen a las neurotrofinas. Por consiguiente, proporcionando a sujetos que

padecen dichos trastornos un factor neurotrófico correspondiente o mimético del mismo, se puede aliviar o prevenir dicha degeneración neuronal. En algunos casos, la inhibición de la función de la neurotrofina sería beneficiosa. Como se describe por primera vez en el presente documento, se proporcionan procedimientos para tratar un trastorno y/o facilitar la supervivencia de células neuronales administrando un compuesto no peptídico que tiene especificidad de unión y/o modulación para la molécula del receptor TrkB.

[0049] Los procedimientos y compuestos de la presente materia objeto descrita se refieren a compuestos que tienen especificidad de unión y/o modulación para la molécula del receptor TrkB. Como se usa en el presente documento, los compuestos descubiertos por cribado in silico que tienen especificidad de unión y/o modulación para la molécula del receptor TrkB, son adecuados para regular positivamente la supervivencia o función de células neuronales y otras células. En particular, en células que muestran respuestas tróficas a las neurotrofinas, los compuestos pueden promover la señalización de supervivencia.

I. Definiciones

[0050] Debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito solo de describir realizaciones y no se pretende que sea limitante. A lo largo de la memoria descriptiva y realizaciones, una fórmula química o nombre dados abarcará todos los isómeros ópticos y estereoisómeros, así como mezclas racémicas cuando dichos isómeros y mezclas existan.

[0051] Salvo que se defina de otra formas, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente materia objeto descrita. Aunque se pueden usar cualesquiera procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente materia objeto descrita, se describen en el presente documento procedimientos y materiales representativos.

[0052] Siguiendo la práctica de la ley de patentes de hace años, los términos “un”, “una”, “el” y “la” se refieren a “uno o más” cuando se usan en esta solicitud, incluyendo las realizaciones. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un vehículo” incluye mezclas de uno o más vehículos, dos o más vehículos y similares.

[0053] Salvo que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y realizaciones, deben entenderse como si estuvieran modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la presente memoria descriptiva y realizaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que la presente materia objeto descrita busca obtener.

[0054] El término “aproximadamente”, como se usa en el presente documento, cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad en peso, tiempo, dosis, etc. se pretende que abarque en un ejemplo variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, en otro ejemplo $\pm 5\%$, en otro ejemplo $\pm 1\%$, y en otro ejemplo más $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada, puesto que dichas variaciones son adecuadas para llevar a cabo los procedimientos descritos.

[0055] Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno neurológico” incluye cualquier trastorno caracterizado por daño de células del sistema nervioso e incluye los siguientes, sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), epilepsia, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, neuropatía diabética, neuropatía periférica, complicaciones de trasplante de nervios, esclerosis múltiple, lesión de nervios periféricos, y afecciones que implican la degeneración o disfunción de células que expresan TrkB.

[0056] Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a cadenas de hidrocarburo C_{1-20} inclusive, lineales (es decir, “de cadena lineal”), ramificadas o cíclicas (un “cicloalquilo”), saturadas o al menos parcialmente y en algunos casos totalmente insaturadas (es decir, alqueno y alquino), que incluyen, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, octilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, octenilo, butadienilo, propinilo, metilpropinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y alenilo. “Ramificado” se refiere a un grupo alquilo en el que un grupo alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propilo, está unido a una cadena de alquilo lineal. “Alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono (es decir, un alquilo C_{1-8}). p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. “Alquilo superior” se refiere a un grupo alquilo que tiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 átomo de carbono, p. ej., 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, “alquilo” se refiere, en particular, a

alquilos de cadena lineal C₁₋₈. En otras realizaciones, "alquilo" se refiere, en particular a alquilos de cadena ramificada C₁₋₈.

[0057] Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes de grupos alquilo, que pueden ser iguales o diferentes. La expresión "sustituyente de grupo alquilo" incluye, pero no se limita a alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilamino, acilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquilo, aralquiltio, carboxilo, alcoxicarbonilo, oxo y cicloalquilo. Pueden estar opcionalmente insertados a lo largo de la cadena de alquilo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del nitrógeno es hidrógeno, alquilo inferior (también denominado en el presente documento "alquilaminoalquilo") o arilo.

[0058] Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo sustituido" incluye grupos alquilo, como se definen en el presente documento, en los que uno o más átomos o grupos funcionales del grupo alquilo se sustituyen por otro átomo o grupo funcional, que incluyen, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato y mercapto.

[0059] Además, como se usa en el presente documento, los términos alquilo y/o "alquilo sustituido" incluye un "alilo" o "grupo alílico". Los términos "grupo alílico" o "alilo" se refieren al grupo -CH₂HC=CH₂ y derivados del mismo formados por sustitución. Por lo tanto, los términos alquilo y/o alquilo sustituido incluyen grupo alilo, tales como, pero no limitado a alilo, metilalilo, dimetilalilo y similares. La expresión "posición alílica" o "sitio alílico" se refiere al átomo de carbono saturado en un grupo alílico. Por lo tanto, un grupo, tal como un grupo hidroxilo u otro grupo sustituyente, unido en un sitio alílico, se puede denominar "alílico".

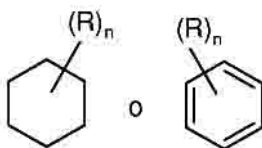
[0060] El término "arilo" se usa en el presente documento para referirse a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados entre sí, unidos covalentemente o unidos a un grupo común tal como, pero no limitado a un resto metilo o etileno. El grupo de unión común también puede ser un carbonilo, tal como en la benzofenona, u oxígeno, como en el éter difenílico, o nitrógeno como en la difenilamina. El término "arilo" abarca específicamente compuestos aromáticos heterocíclicos. El o los anillos aromáticos comprenden fenilo, naftilo, bifenilo, éter difenílico, difenilamina y benzofenona, entre otros. En realizaciones particulares, el término "arilo" significa un anillo aromático cíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, p. ej., 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, y que incluye anillos de hidrocarburos de 5 y 6 miembros y aromáticos heterocíclicos.

[0061] El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes de grupo arilo que pueden ser iguales o diferentes, en el que el "sustituyente de grupo arilo" incluye alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralquilo, carboxilo, acilo, halógeno, nitro, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, aciloxilo, acilamino, aroilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, ariltio, alquiltio, alquilenos, y -NR'R", en el que R' y R" puede ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido y aralquilo.

[0062] Por lo tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "arilo sustituido" incluye grupos arilo, como se definen en el presente documento, en los que uno o más átomos o grupos funcionales del grupo arilo son sustituidos por otro átomo o grupo funcional, incluyendo, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido, alcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato y mercapto.

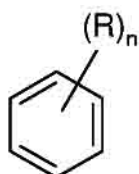
[0063] Los ejemplos específicos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a ciclopentadienilo, fenilo, furano, tiofeno, pirrol, pirano, piridina, imidazol, bencimidazol, isotiazol, isoxazol, pirazol, pirazina, triazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, indol, carbazol, fluoreno y similares.

[0064] Una estructura representada en general por una fórmula tal como:

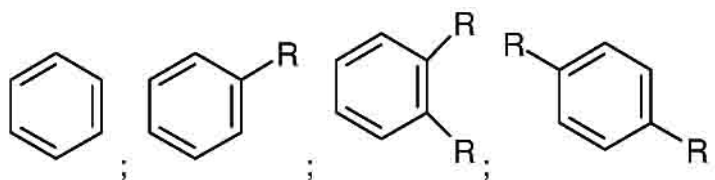


como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo, por ejemplo, pero no limitado a un

compuesto cíclico alifático y/o aromático, de 3 carbonos, 4 carbonos, 5 carbonos, 6 carbonos, y similares, que comprende un grupo sustituyente R, en el que el grupo R puede estar presente o ausente, y cuando está presente, uno o más grupos R puede estar cada uno como sustituyente en uno o más átomos de carbono disponibles de la estructura de anillo. La presencia o ausencia del grupo R y el número de grupos R se determina por el valor del 5 número entero n. Cada grupo R, si hay más de uno, es sustituyente en un carbono disponible de la estructura de anillo en lugar de en otro grupo R. Por ejemplo, la estructura:



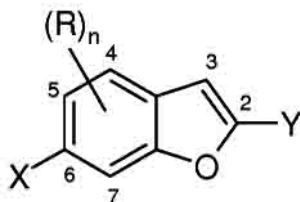
10 en la que n es un número entero de 0 a 2, comprende grupos de compuestos que incluyen, pero no se limitan a:



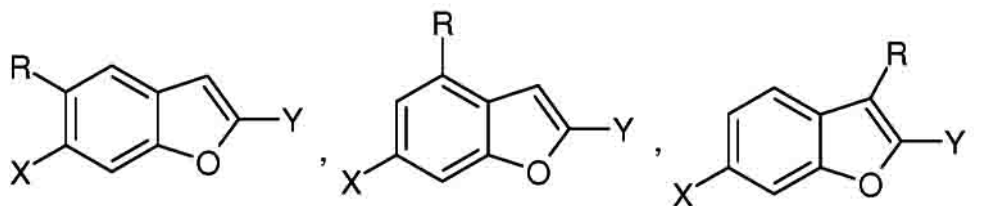
y similares.

15

[0065] La estructura:

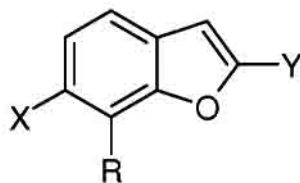


20 en la que n es uno (1) comprende grupos de compuestos que incluyen:



y

25



en los que el un (1) sustituyente R puede estar unido a cualquier carbono en la estructura original de benzofurano no ocupado por otro sustituyente designado, como en este caso que el carbono 6 está sustituido con X y el carbono 2

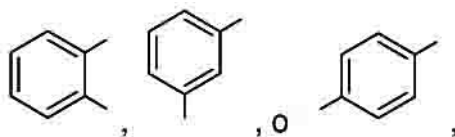
está sustituido con Y.

[0066] Una línea de trazos que representa un enlace en una estructura cíclica de anillo indica que el enlace puede estar presente o ausente en el anillo. Es decir, una línea de trazos que representa un enlace en una estructura cíclica de anillo indica que la estructura de anillo se selecciona del grupo que consiste en una estructura de anillo saturada, una estructura de anillo parcialmente saturada y una estructura de anillo insaturada.

[0067] Cuando un átomo mencionado de un anillo aromático o un anillo aromático heterocíclico se define como que está “ausente”, el átomo mencionado se sustituye por un enlace directo. Cuando el grupo conector o grupo espaciador se define como que está ausente, el grupo conector o grupo espaciador se sustituye por un enlace directo.

[0068] “Alquileno” se refiere a un grupo hidrocarburi alifático bivalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. El grupo alquileno puede ser lineal, ramificado o cíclico. El grupo alquileno también puede ser opcionalmente insaturado y/o estar sustituido con uno o más “sustituyentes de grupo alquilo”. Pueden estar opcionalmente insertados a lo largo del grupo alquileno uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido (denominado también en el presente documento “alquilaminoalquilo”), en el que el sustituyente del nitrógeno es alquilo como se ha descrito previamente. Los grupos alquileno de ejemplo incluyen metileno (-CH₂-); etileno (-CH₂-CH₂-); propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-); ciclohexileno (-C₆H₁₀-); -CH=CH-CH=CH-; -CH=CH-CH₂-; -(CH₂)_q-N(R)-(CH₂)_r-, en los que cada q y r es independientemente un número entero de 0 a aproximadamente 20, p. ej., 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, y R es hidrógeno, alquilo inferior; metilendioxilo (-O-CH₂-O-); y etilendioxilo (-O-(CH₂)₂-O-). Un grupo alquileno puede tener de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono y puede tener además 6-20 carbonos.

[0069] “Arieno” se refiere a un grupo arilo bivalente. Un arieno de ejemplo es fenileno, que puede tener átomos de carbono en el anillo disponibles para enlace en posiciones *orto*, *meta* o *para* uno con respecto a otros, es decir,



respectivamente. El grupo arieno también puede ser un resto naftileno o un fluoreno divalente. El grupo arieno puede estar opcionalmente sustituido (un “arieno sustituido”) con uno o más “sustituyentes de grupo arilo” como se definen en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes.

[0070] “Aralquileno” se refiere a un grupo bivalente que contiene tanto grupos arilo como alquilo. Por ejemplo, los grupos aralquileno pueden tener dos grupos alquilo y un grupo arilo (es decir, -alquil-aril-alquilo-), un grupo alquilo y un grupo arilo (es decir, -alquil-arilo-), o dos grupos arilo y un grupo alquilo (es decir, -aril-alquil-arilo-).

[0071] Como se usa en el presente documento, el término “acilo” se refiere a un grupo ácido orgánico en el que el -OH del grupo carboxilo se ha sustituido por otro sustituyente (es decir, representado por RCO-, en el que R es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, como se define en el presente documento). Como tal, el término “acilo” incluye específicamente grupos arilacilo, tales como un grupo acetilfurano y un fenacilo. Los ejemplos específicos de grupos acilo incluyen acetilo y benzoilo.

[0072] “Cíclico” y “cicloalquilo” se refieren a un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede ser opcionalmente parcialmente insaturado. El grupo cicloalquilo también puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente de grupo alquilo como se define en el presente documento. Pueden estar opcionalmente insertados a lo largo de la cadena de alquilo cíclica uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, en el que el sustituyente del nitrógeno es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, proporcionando así un grupo heterocíclico. Los anillos de cicloalquilo monocíclicos representativos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Además, el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo conector, tal como un grupo alquileno como se define en lo que antecede, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, y similares. En dichos casos, el grupo cicloalquilo puede referirse a, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, y similares.

Adicionalmente, los anillos cicloalquilo multicíclicos incluyen adamantilo, octahidronaftilo, decalina, alcanfor, canfeno, y noradamantilo.

[0073] "Alcoxilo" o "alcoxi" se refieren a un grupo alquil-O- en el que el alquilo es como se ha descrito previamente. El término "alcoxilo, como se usa en el presente documento, puede referirse a cadenas oxo-hidrocarbonadas C₁₋₂₀ inclusive, lineales, ramificadas o cíclicas, saturadas o insaturadas, que incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *t*-butoxilo, y pentoxilo.

[0074] "Ariloxilo" se refiere a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente, incluyendo un arilo sustituido. El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, puede referirse a feniloxilo o hexiloxilo, y feniloxilo o hexiloxilo sustituido con alquilo, alquilo sustituido, halógeno o alcoxilo.

[0075] "Aralquilo" se refiere a un grupo aril-alquilo- en el que el arilo y alquilo son como se han descrito previamente, e incluidos arilo sustituido y alquilo sustituido. Los grupos aralquilo de ejemplo incluyen bencilo, feniletilo y naftilmetilo.

[0076] El término "aralcoxilo" se refiere a un grupo aralquil-O- en el que el aralquilo es como se ha descrito antes.

[0077] "Aralquioxilo" se refiere a un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Un grupo aralquioxilo de ejemplo es benciloxilo.

[0078] "Alquilamino" se refiere a un grupo -NHR grupo en el que R es un grupo alquilo o grupo alquilo sustituido como se ha descrito previamente.

[0079] "Dialquilamino" se refiere a un grupo -NRR' en el que cada uno de R y R' es independientemente un grupo alquilo y/o un grupo alquilo sustituido como se ha descrito previamente. Los grupos dialquilamino de ejemplo incluyen etilmetilamino, dimetilamino y dietilamino.

[0080] "Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alquil-O-CO-. Los grupos alcoxicarbonilo de ejemplo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butiloxicarbonilo y *t*-butiloxicarbonilo.

[0081] "Ariloxicarbonilo" se refiere a un grupo aril-O-CO-. Los grupos ariloxicarbonilo de ejemplo incluyen fenoxi- y naftoxi-carbonilo.

[0082] "Aralcoxicarbonilo" se refiere a un grupo aralquil-O-CO-. Un grupo aralcoxicarbonilo de ejemplo es benciloxicarbonilo.

[0083] "Carbamoilo" se refiere a un grupo H₂N-CO-.

[0084] "Alquilcarbamoilo" se refiere a un grupo R'RN-CO- en el que uno de R y R' es hidrógeno y el otro de R y R' es alquilo y/o alquilo sustituido como se ha descrito previamente.

[0085] "Dialquilcarbamoilo" se refiere a un grupo R'RN-CO- en el que cada uno de R y R' es independientemente alquilo y/o alquilo sustituido como se ha descrito previamente.

[0086] "Aciloxilo" se refiere a un grupo acil-O- en el que el acilo es como se ha descrito previamente.

[0087] "Acilamino" se refiere a un grupo acil-NH- en el que el acilo es como se ha descrito previamente.

[0088] El término "alquenileno" indica una cadena de carbonos acíclica (es decir, que tiene una estructura de cadena abierta) que tiene un doble enlace carbono-carbono y se representa por la fórmula C_nH_{2n-2}, que está sustituido una o más veces. Los grupos alquenileno representativos incluyen, pero no se limitan a etenileno, propenileno, 1- o 2-butenileno, 1- o 2-pentileno, y similares.

[0089] "Aroilamino" se refiere a un grupo aroil-NH- en el que el aroilo es como se ha descrito previamente.

[0090] El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

[0091] El término "carbonilo" se refiere al grupo -(C=O)-.

- [0092] El término "carboxilo" se refiere al grupo -COOH.
- [0093] El término "ciano" se refiere al grupo -CN grupo.
- 5 [0094] Los términos "halogeno-", "haluro" o "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.
- [0095] El términos "hidroxilo" e "hidroxi" se refieren al grupo -OH.
- 10 [0096] El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo -OH.
- [0097] El término "mercapto" se refiere al grupo -SH.
- 15 [0098] El término "mercaptoalquilo se refiere al grupo -SR en el que R es alquilo o alquilo sustituido.
- [0099] El término "oxo" se refiere a un compuesto descrito previamente en el presente documento, en el que el átomo de carbono se sustituye por un átomo de oxígeno.
- 20 [0100] El término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.
- [0101] El término "tio" se refiere a un compuesto descrito previamente en el presente documento en el que un átomo de carbono o un átomo de oxígeno se sustituye por un átomo de azufre.
- 25 [0102] El término "sulfato" se refiere al grupo -SO₄.
- [0103] El término "sulfonilo" se refiere al grupo -S(=O)₂-.
- [0104] El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico parcialmente insaturado que
30 contiene uno o más anillos, por ejemplo, un anillo, dos anillos, tres anillos o cuatro anillos, con tres o más átomos de carbono por anillo, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono por anillo. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, y similares.
- [0105] La expresión "cicloalqueno sustituido" se refiere a un grupo cicloalqueno sustituido con uno o más
35 sustituyentes, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a alquilo, alquilo sustituido, halógeno, arilamino, acilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquilo, aralquiltio, carboxilo, alcoxycarbonilo, oxo y cicloalquilo.
- [0106] Cuando se usa la expresión "seleccionado independientemente", los sustituyentes a los que se hace
40 referencia (p. ej., grupos R, tales como grupos R₁ y R₂, o grupos X e Y), pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, tanto R₁ como R₂ pueden ser alquilos sustituidos, o R₁ puede ser hidrógeno y R₂ puede ser un alquilo sustituido, y similares.
- [0107] Un grupo "R," "X," "Y," "D," "L" o "Z" mencionado, en general tendrá la estructura que se reconoce en la
45 materia como la correspondiente a un grupo que tiene ese nombre, salvo que se especifique de otra forma en el presente documento. Con fines de ilustración, algunos grupos "R," "X," "Y," "D," "L" y "Z" representativos expuestos antes, se definen más adelante. Estas definiciones se pretende que complementen e ilustren, no excluyan, las definiciones que serían evidentes para el experto en la técnica tras la revisión de la presente descripción.
- 50 [0108] El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad, trastorno y/o afección en un animal o mamífero, en particular un ser humano, e incluye: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno y/o afección ocurra en una persona que puede estar predispuesta a la enfermedad, trastorno y/o afección, o en riesgo de estar expuesta a un agente que pueda causar la enfermedad, trastorno y/o afección; pero que todavía no se le ha diagnosticado que lo tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno y/o afección,
55 es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno y/o afección, es decir, hacer que retroceda la enfermedad, trastorno y/o afección.
- [0109] El término "mimético" se refiere a un compuesto que tiene propiedades funcionales y/o estructurales similares a otro compuesto conocido o un fragmento particular de ese compuesto conocido, tal como un compuesto

conocido de origen biológico, p. ej., un polipéptido o fragmento del mismo.

[0110] “Especificidad de unión” se refiere a la capacidad de una proteína o de otro tipo de molécula capaz de reconocer e interactuar con un sitio complementario en otra proteína u otro tipo de molécula. Como se usa en el presente documento, la expresión especificidad de unión puede referirse a la capacidad de una molécula para unirse con preferencia a un tipo de molécula frente a otra. Por ejemplo, la especificidad de unión puede referirse a la capacidad de un mimético de BDNF a unirse con preferencia a TrkB en contraposición a TrkA o TrkC. Una molécula que tiene especificidad de unión para un receptor se puede usar para uno o más de ponerse en contacto con el receptor, activar el receptor e inhibir el receptor.

[0111] La expresión “especificidad de modulación”, como se usa en el presente documento se refiere a una molécula que puede modular la actividad de un receptor con preferencia. La molécula puede modular la actividad de un receptor en mayor extensión que otro receptor, o puede modular la actividad de un receptor en un grupo de receptores exclusivamente. Por ejemplo, un mimético de BDNF puede modular específicamente la actividad de TrkB y no de TrkA o TrkC. La modulación de la actividad puede incluir, pero no se limita a la regulación por aumento, regulación por disminución, activación, activación parcial, agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial, inhibición, inhibición parcial, o una combinación de los mismos. Una molécula que tiene especificidad de modulación para un receptor se puede usar, por ejemplo, para ponerse en contacto y activar un receptor, o para ponerse en contacto e inhibir un receptor.

[0112] La expresión “especificidad de unión y/o modulación” se refiere a una molécula que se puede unir a un receptor designado, modular la actividad de un receptor designado, o tanto unirse como modular la actividad de un receptor designado.

[0113] El término “farmacóforo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto molecular capaz de ejercer un efecto bioquímico seleccionado, p. ej., inhibición de una enzima, unión a un receptor, quelación de un ion, y similares. Un farmacóforo seleccionado puede tener más de un efecto bioquímico, p. ej., puede ser un inhibidor de una enzima y un agonista de una segunda enzima. Un agente terapéutico puede incluir uno o más farmacóforos, que pueden tener las mismas o diferentes actividades bioquímicas.

[0114] El término “derivado”, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto químicamente modificado para así diferenciarlo de un compuesto original. Dichas modificaciones químicas pueden incluir, por ejemplo, la sustitución de hidrógeno por un grupo alquilo, acilo o amino. Un compuesto derivado se puede modificar, por ejemplo, por glicosilación, pegilación o cualquier procedimiento similar que retenga al menos una función biológica o inmunológica del compuesto del cual deriva.

[0115] Las expresiones “molécula pequeña” y “péptido pequeño” se refieren a compuestos que tienen peso moleculares inferiores a 1000. En algunas realizaciones, la molécula pequeña o péptido pequeño es un compuesto que tiene un peso molecular inferior a 750. En algunas realizaciones, la molécula pequeña o péptido pequeño tiene un peso molecular inferior a 500.

[0116] El término “péptido” se refiere a cualquier polímero que comprende aminoácidos unidos por enlaces amida entre el grupo amino de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido vecino. Cada unidad de aminoácido que componen el péptido se denomina un “resto”. Por lo tanto, la expresión “resto de aminoácido” se refiere al radical o dirradical de uno de los 20 aminoácidos estándar o de un aminoácido no estándar que resulta de la pérdida de un protón del grupo amina, la pérdida del hidroxilo del grupo ácido carboxílico, o la pérdida tanto de un protón del grupo amina como del hidroxilo del grupo ácido carboxílico. El término “péptido” también se refiere a derivados de péptidos en los que el extremo amino, el extremo carboxilo, uno o más cadenas laterales de aminoácidos, o una combinación de los mismos, se ha modificado o derivatizado químicamente, por ejemplo, por acilación, alquilación, reducción o amidación, o cualquier otro procedimiento conocido en la técnica de la química de péptidos.

[0117] El término “estereoisómero” en relación con un compuesto dado se entiende bien en la materia, y se refiere a otro compuesto que tiene la misma fórmula molecular, en la que los átomos que componen el otro compuesto difieren de la forma en la que están orientados en el espacio, pero en la que los átomos en el otro compuesto son como los átomos en el compuesto dado con respecto a qué átomos están unidos a qué otros átomos (p. ej., un enantiómero, un diastereoisómero o un isómero geométrico).

[0118] El término “hidrofilicidad” se usa de la forma habitual en el campo como que tiene afinidad por el agua; absorbe y/o se disuelve fácilmente en agua.

[0119] El término “lipofilidad” se usa de la forma habitual en el campo como que tiene afinidad por, tendencia a combinarse con o es capaz de disolverse en lípidos.

5 **[0120]** El término “anfipaticidad”, como se usa en el presente documento, describe una estructura que tiene regiones hidrófobas e hidrófilas discretas. Por lo tanto, una parte de la estructura interacciona favorablemente con medios acuosos y otros medios polares, mientras que otra parte de la estructura interacciona favorablemente con medios no polares.

10 **[0121]** El término “solubilidad”, como se usa en el presente documento, describe la cantidad máxima de soluto que se disolverá en una cantidad dada de disolvente a una temperatura especificada.

[0122] El término “biodisponibilidad”, como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad sistémica (es decir, niveles en sangre/plasma) de una cantidad dada de compuesto administrada a un sujeto. El término
15 abarca además la tasa y extensión de absorción del compuesto que alcanza el sitio de acción.

II. Compuestos

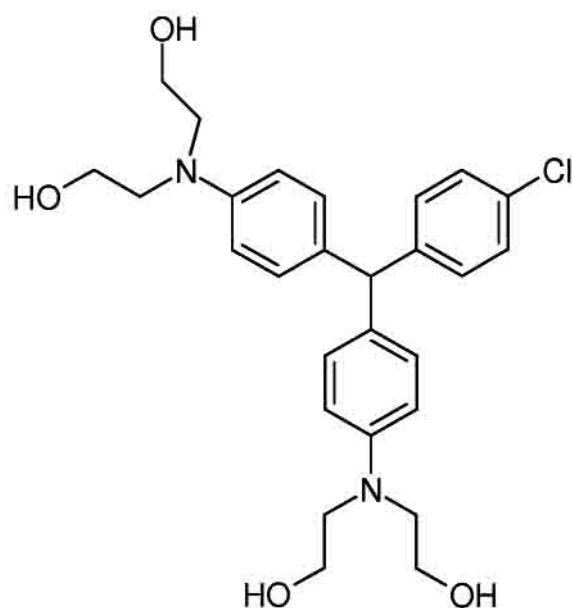
[0123] La presente materia objeto descrita proporciona compuestos que tienen especificidad de unión y/o
20 modulación por la molécula del receptor TrkB. En algunas realizaciones, los compuestos son miméticos de un bucle de giro β de neurotrofina. En algunas realizaciones, la neurotrofina es BDNF. En algunas realizaciones, el bucle de giro β es el bucle 2 del BDNF. Estos compuestos se pueden usar de acuerdo con los compuestos farmacéuticos y procedimientos presentes descritos en el tratamiento y prevención de trastornos, que incluyen, pero no se limitan a trastornos neurológicos (p. ej., trastornos neurodegenerativos).

25 **[0124]** Algunos compuestos de unión y/o modulación de TrkB demuestran función agonista y por lo tanto promueven la activación del TrkB. Algunos compuestos de unión y/o modulación de TrkB demuestran función agonista parcial. Estos compuestos se pueden usar para promover la función de TrkB o en algunos casos para bloquear parcialmente la función del BDNF endógeno. La inhibición de la función del BDNF puede resultar útil para
30 la prevención o tratamiento de la epilepsia y otros trastornos en los que la función excesiva del BDNF contribuye a mecanismos de enfermedades subyacentes. Algunos compuestos de unión y/o modulación de TrkB no demuestran actividad agonista, y por lo tanto pueden resultar útiles como antagonistas de TrkB.

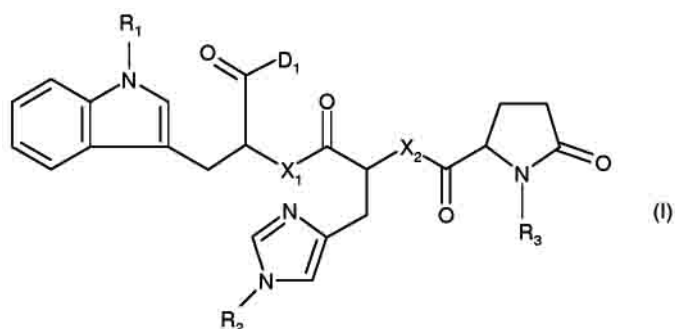
[0125] Los compuestos de unión y/o modulación de TrkB de la presente materia objeto descrita se pueden aislar
35 de fuentes naturales, adquirir de fuentes comerciales o sintetizar o sintetizar parcialmente por metodología conocida en la materia de la química orgánica sintética, incluyendo técnicas sintéticas paralelas y combinatorias.

II.A. Estructura

40 **[0126]** De acuerdo con la presente materia objeto descrita, un compuesto representativo o mimético del bucle 2 de giro β del BDNF que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB, puede comprender un compuesto que tiene una estructura de una de las fórmulas (I-XI). Los compuestos de fórmulas (I-VI) y (VIII-XI) descritas en lo sucesivo no son de acuerdo con la invención. La realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (VII) en la que el compuesto es
45



[0127] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (I):



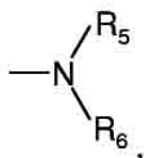
5

en la que:

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, 10 alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, y dialquilcarbamoilo;

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de CH₂ y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo, y arilo; y

15 D₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y

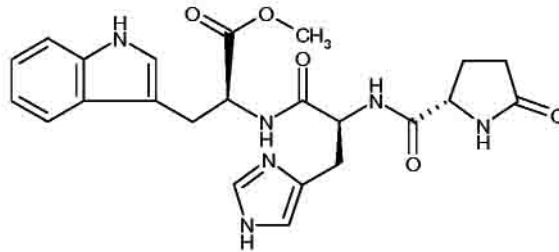


en el que R₅ y R₆ son H, alquilo, aralquilo, o arilo;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0128] En algunas realizaciones, R₁, R₂ y R₃ son H, X₁ y X₂ son NH, y D₁ es alcoxi. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es

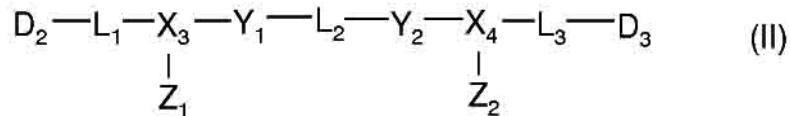


5

o un estereoisómero del mismo.

[0129] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (II):

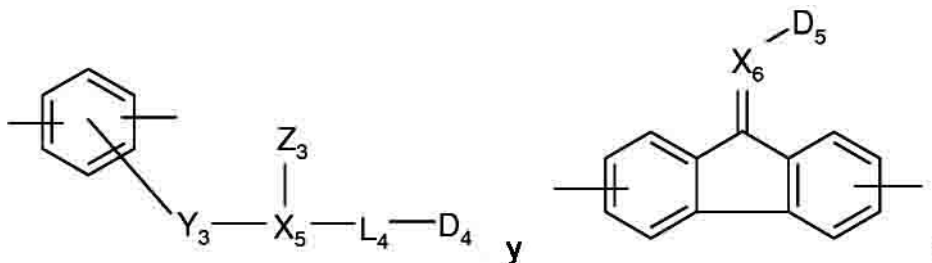
10



en la que:

15 L₁ y L₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquileo C₁-C₅, arileno, aralquileo y arileno sustituido;

L₂ se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁-C₅, arileno, aralquileo, arileno sustituido,



20

L₄ es alquileo C₁-C₅;

Z₁, Z₂ y Z₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo y aralquilo;

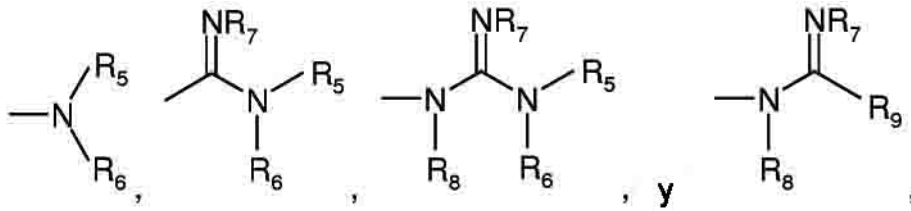
25

X₃, X₄, X₅ y X₆ son independientemente N o CH;

Y₁, Y₂ y Y₃ son independientemente carbonilo, sulfonilo o metileno; y

30

D₂, D₃, D₄ y D₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno, hidroxilo, mercapto, mercaptoalquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, aciloxilo, carboxilo, alquiloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

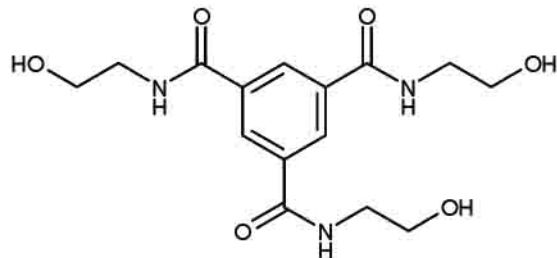
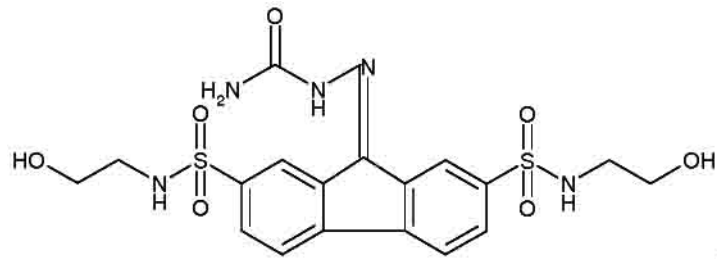


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

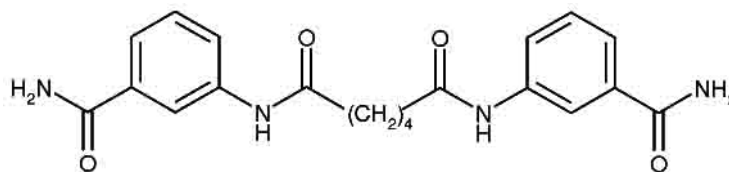
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0130] En algunas realizaciones, L₁ y L₃ son alquileo C₁-C₅ o fenileno. En algunas realizaciones, D₂ y D₃ son hidroxilo o carbamoilo. En algunas realizaciones, X₃ y X₄ son N. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste en:

10

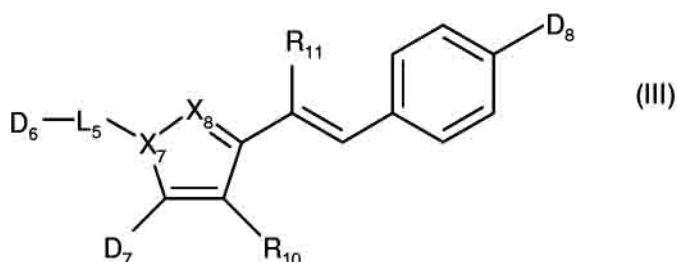


y



15

[0131] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (III):



en la que:

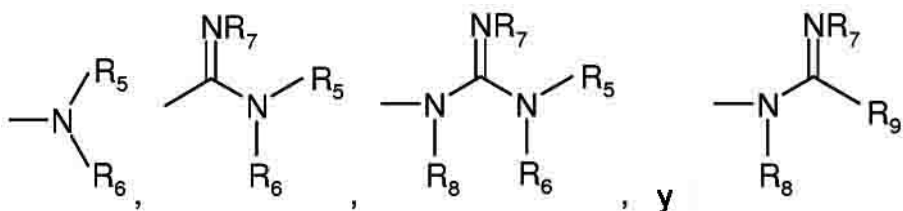
5 L₅ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₇ y X₈ son independientemente N o CH;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo, y ciano;

10

D₆, D₇ y D₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



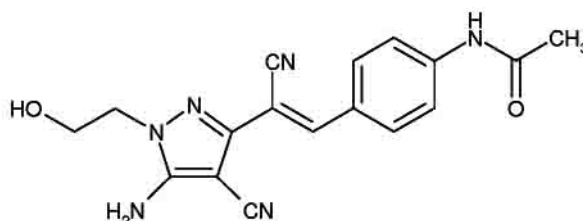
15

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

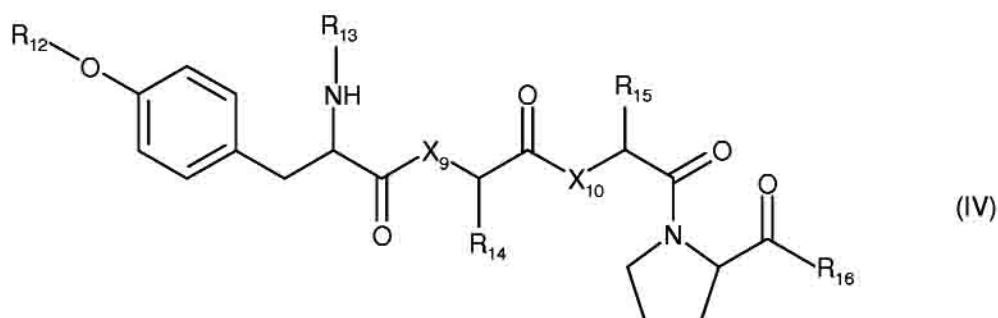
20

[0132] En algunas realizaciones, R₁₀ y R₁₁ son ciano. En algunas realizaciones, D₆ es hidroxilo. En algunas realizaciones, D₇ es NR₅R₆. En algunas realizaciones, D₈ es acilamino. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) es



25

[0133] En algunas realizaciones, el mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (IV):



en la que:

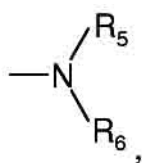
5 X_9 y X_{10} son independientemente CH_2 o NR_4 , en el que R_4 se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo, acilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

10 R_{13} se selecciona de H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente de H alquilo, alquilo sustituido y aralquilo; y

15 R_{16} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y



en el que R_5 y R_6 son H, alquilo, aralquilo, o arilo;

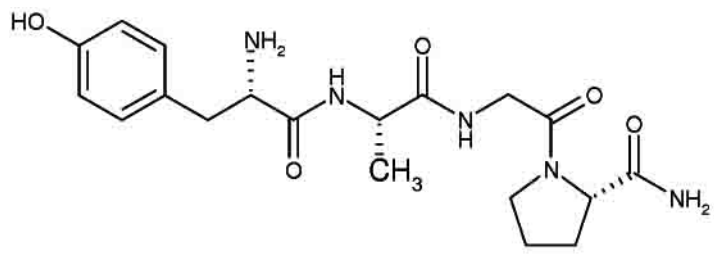
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0134] En algunas realizaciones, R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} son H o alquilo. En algunas realizaciones, X_9 y X_{10} son NR_4 .

En algunas realizaciones, R_{16} es NR_5R_6 , en el que R_5 y R_6 son H o alquilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IV) es

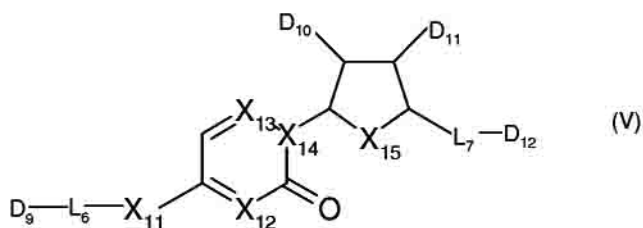
25



o un estereoisómero del mismo.

30

[0135] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (V):



en la que:

5 L₆ y L₇ están independientemente presentes o ausentes, y cuando están presentes son alquilenos C₁-C₅;

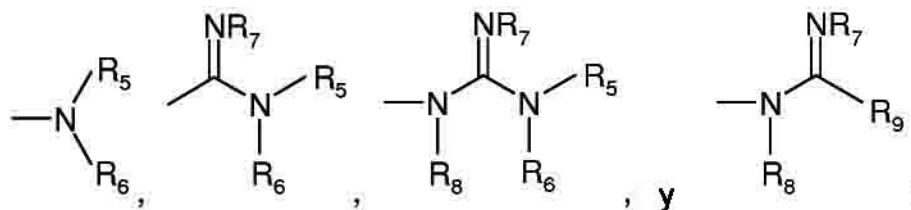
X₁₁ es O, S, CH₂ o NR₁₇, en el que R₁₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

X₁₂, X₁₃ y X₁₄ son independientemente CH o N;

10

X₁₅ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₈, en el que R₁₈ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

D₉, D₁₀, D₁₁ y D₁₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, aciloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

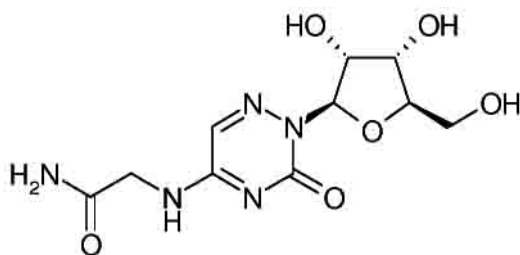


y

20 R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo, y arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

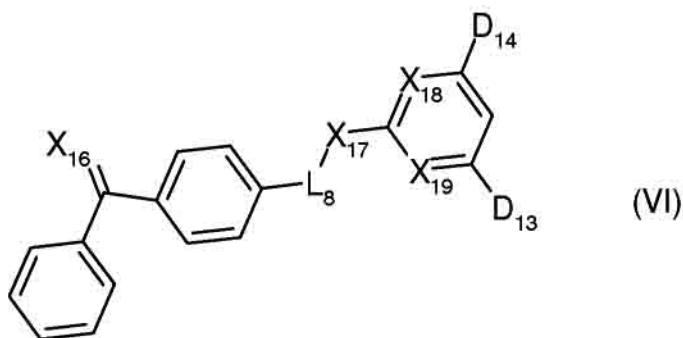
[0136] En algunas realizaciones, D₉, D₁₀, D₁₁ y D₁₂ son hidroxilo, alcoxilo o carbamoilo. En algunas realizaciones, 25 el compuesto de fórmula (V) es



o un estereoisómero del mismo.

30

[0137] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (VI):



en la que:

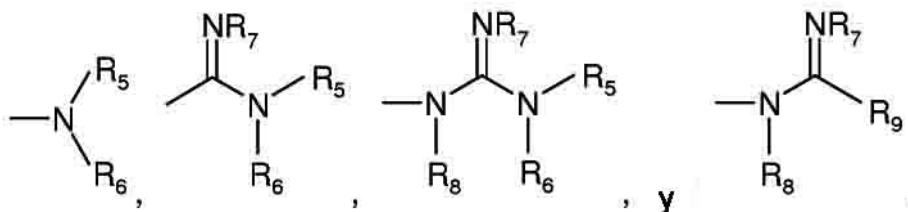
5 L₈ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₉, en el que R₁₉ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en O, S, CH₂ y NR₂₀, en el que R₂₀ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

X₁₈ y X₁₉ se seleccionan independientemente de N y CH; y

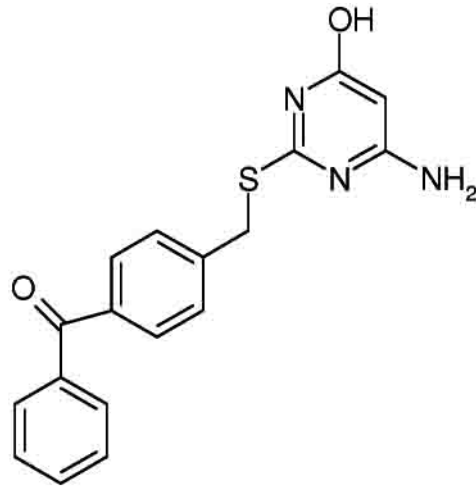
D₁₃ y D₁₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



20 en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

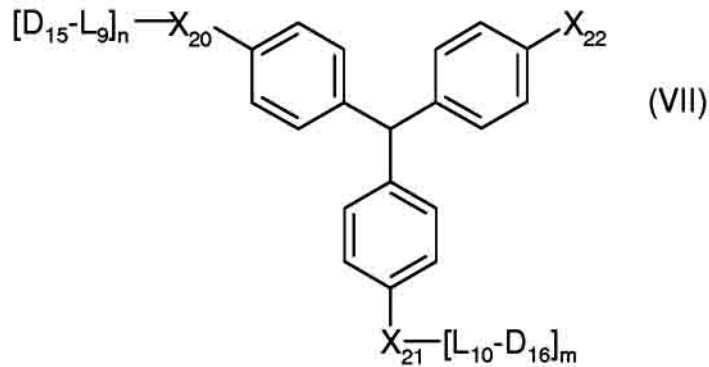
[0138] En algunas realizaciones, D₁₃ y D₁₄ son hidroxilo, alcoxilo o NR₅R₆, en el que R₅ y R₆ son H o alquilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) es

25



[0139] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (VII):

5



en la que:

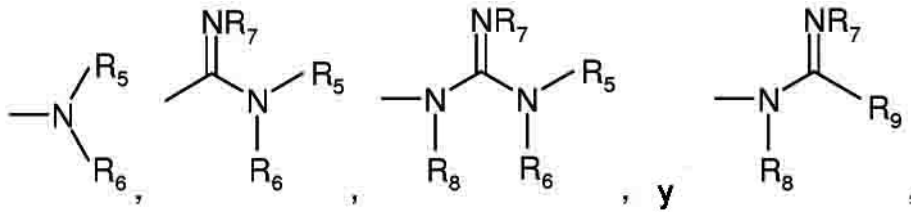
10 m y n son independientemente 1 o 2;

cada L₉ y L₁₀ puede estar presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₀ y X₂₁ se seleccionan independientemente de CH, CH₂, N y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, 15 aralquilo y arilo;

X₂₂ se selecciona de H y halógeno; y

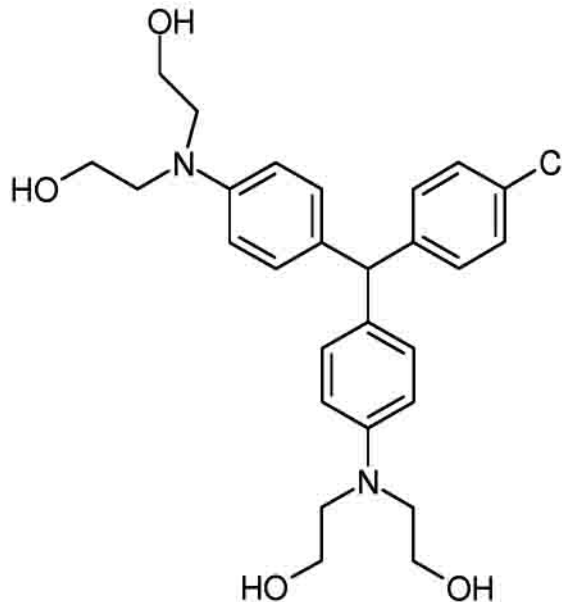
20 cada D₁₅ y cada D₁₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

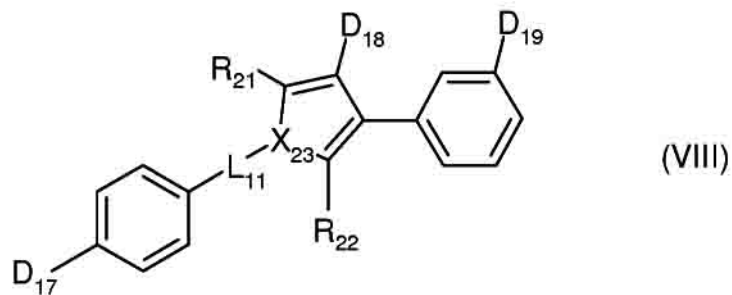
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0140] En algunas realizaciones, X₂₂ es halógeno. En algunas realizaciones, cada D₁₅ y cada D₁₆ son hidroxilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) es



10

[0141] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (VIII):



(VIII)

15

en la que:

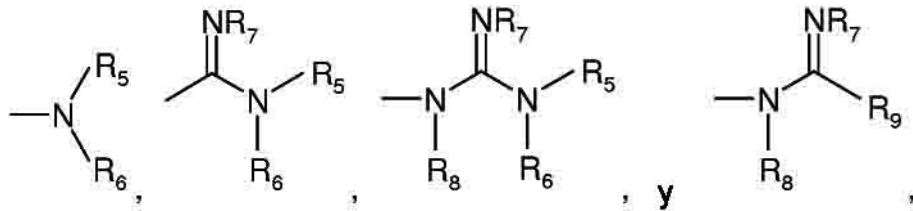
L₁₁ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

20

X₂₃ es N o CH;

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

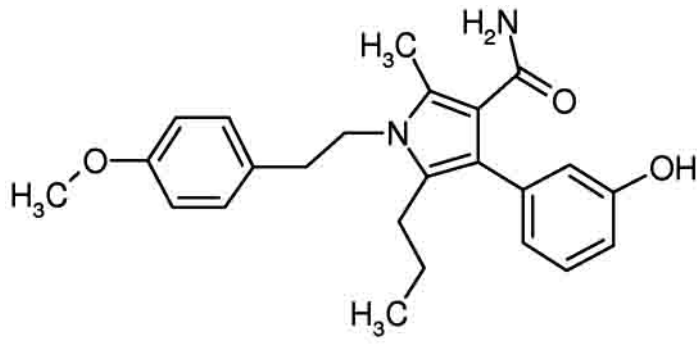
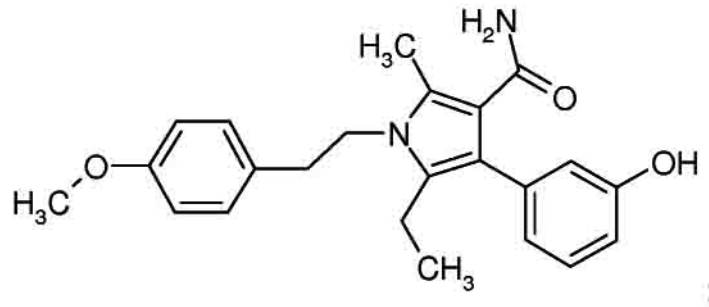
D₁₇, D₁₈ y D₁₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



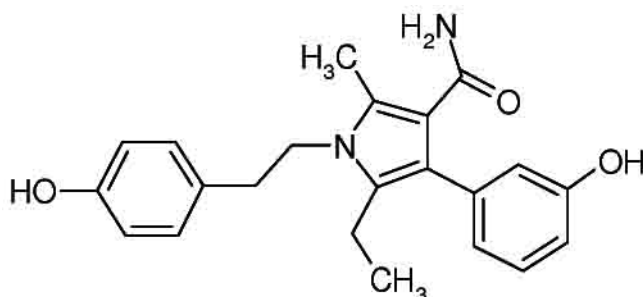
10 en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0142] En algunas realizaciones, R₂₁ y R₂₂ son alquilo. En algunas realizaciones, D₁₇, D₁₈ y D₁₉ se seleccionan de hidroxilo, alcoxilo y carbamoilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VIII) se selecciona del grupo que

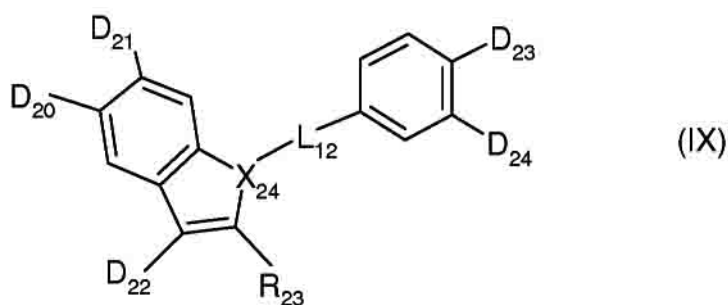
15 consiste en:



20
y



[0143] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (IX):



5

en la que:

L₁₂ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

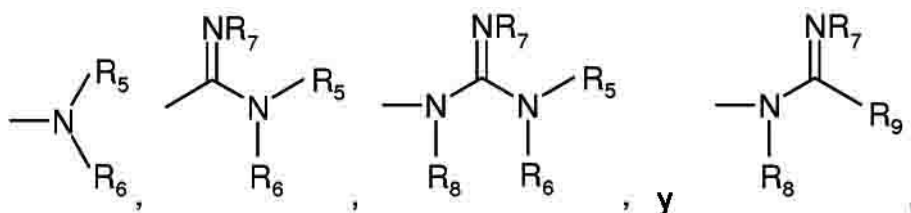
10

X₂₄ es N o CH;

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

15

D₂₀, D₂₁, D₂₂, D₂₃ y D₂₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



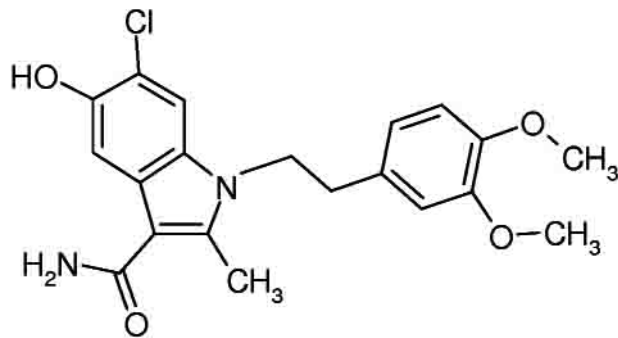
20

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

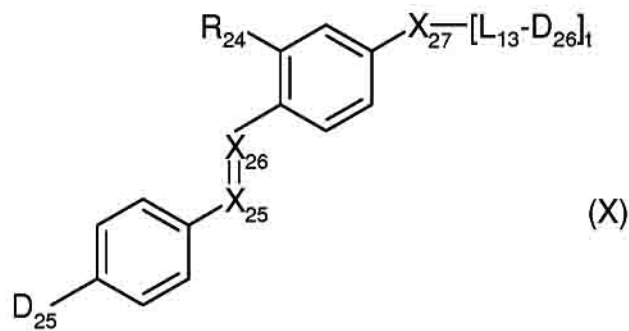
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

[0144] En algunas realizaciones, D₂₀, D₂₁, D₂₂, D₂₃ y D₂₄ se seleccionan de hidroxilo, alcoxilo, halógeno y carbamoilo. En algunas realizaciones, R₂₃ es alquilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IX) es



[0145] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (X):



5

en la que:

t es 1 o 2;

10

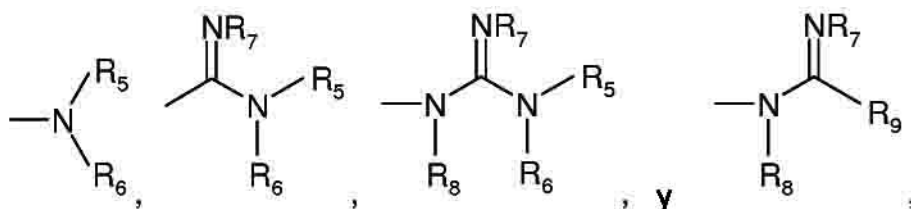
cada L_{13} está presente o ausente, y cuando está presente es alquileno C_1-C_5 ;

X_{25} y X_{26} se seleccionan de N y CH;

15 X_{27} se selecciona de N, CH, CH_2 y NR_{25} , en el que R_{25} es H o alquilo;

R_{24} se selecciona de H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

20 D_{25} y cada D_{26} se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

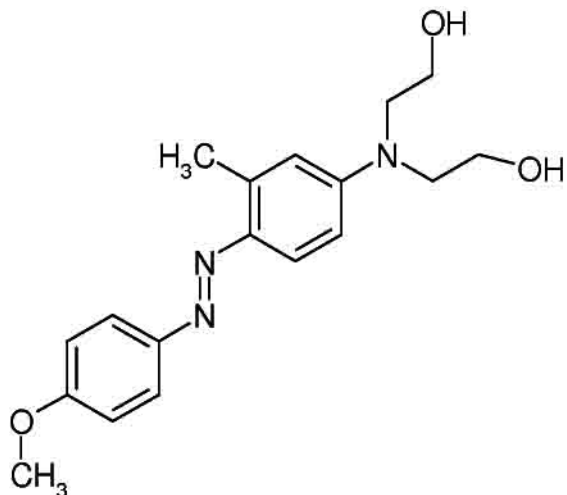


25 en los que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

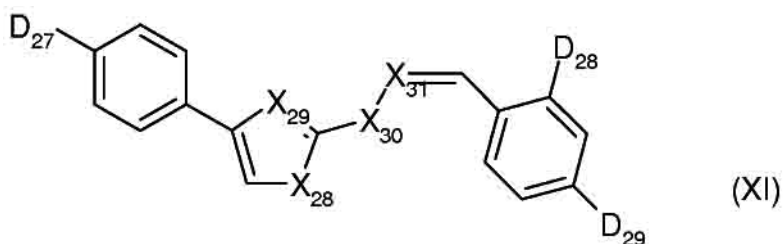
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0146] En algunas realizaciones, D_{25} y cada D_{26} se seleccionan de hidroxilo y alcoxilo. En algunas realizaciones,

R₂₄ es alquilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (X) es



5 [0147] En algunas realizaciones, el compuesto mimético del bucle 2 del BDNF tiene una estructura de fórmula (XI):



en la que:

10

X₂₈ se selecciona de CH₂, O, S y NR₂₆, en el que R₂₆ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

X₂₉ es N o CH;

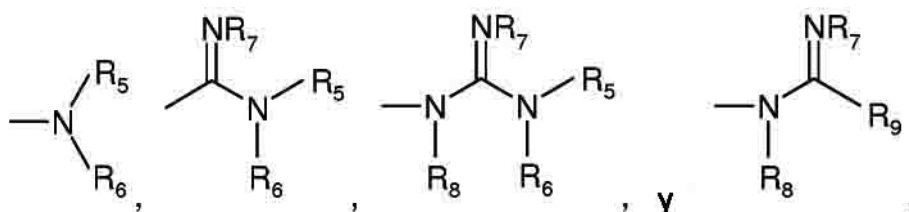
15

X₃₀ es CH₂ o NR₂₇; en el que R₂₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

X₃₁ es N o CH; y

20

D₂₇, D₂₈ y D₂₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



25

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0148] En algunas realizaciones, D₂₇, D₂₈ y D₂₉ son independientemente hidroxilo o alcoxilo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (XI) es



5

[0149] Los compuestos descritos en el presente documento también abarcan derivados de un compuesto original, que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB, en los que el derivado también tiene especificidad de unión y/o modulación para el receptor TrkB. El derivado puede presentar mejora en al menos una de las características seleccionadas del grupo que consiste en hidrofiliidad, lipofiliidad, anfipaticidad, solubilidad, biodisponibilidad y resistencia a la degradación hepática, comparado con el compuesto original.

[0150] En algunas realizaciones, el compuesto es un derivado de un compuesto original que tiene especificidad de unión y/o modulación por una molécula del receptor TrkB, en las que el derivado se transforma in vivo en el compuesto original o en otro derivado del compuesto original que tiene también especificidad de unión y/o modulación por el receptor TrkB. Dichos derivados, en algunas realizaciones, se pueden denominar profármacos. Los profármacos pueden contener enlaces que se hidrolizan químicamente in vivo (es decir, hidrólisis catalizada por cambios en el pH) o enzimáticamente. Dichos enlaces incluyen, pero no se limitan a ésteres, amidas y carbonatos. La hidrólisis de dicho enlace in vivo puede poner de manifiesto, por ejemplo, un resto dador de hidrógeno, tal como un alcohol o una amina.

[0151] Debe entenderse que en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden abarcar un farmacóforo sustancialmente idéntico al farmacóforo ilustrado en la figura 1. Los compuestos representativos de estos incluyen, pero no se limitan a compuestos abarcados por las fórmulas (I-XI).

25

II.B. Formulaciones

[0152] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular de acuerdo con los procedimientos rutinarios adaptados para la vía de administración deseada. Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden formular como una preparación para implante o inyección. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados bastante solubles (p. ej., como una sal bastante soluble). Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para constituir con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de usar. Las formulaciones adecuadas para cada uno de estos procedimientos de administración se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.

40

[0153] Por ejemplo, las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes comunes agua estéril o solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. En particular, el polímero de lactida biodegradable, biocompatible, copolímero de lactida/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de compuestos activos. Otros sistemas de suministro parenteral potencialmente útiles incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para administrar por inhalación contienen como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, éter de polioxietileno-9-laurilo, glicolato y desoxicolato, o soluciones aceitosas para la administración en forma de gotas nasales, o como un gel para aplicar por vía intranasal. Las

45

formulaciones para administración parenteral también pueden incluir glicocolato para administración bucal, metoxisalicilato para administración rectal o ácido cítrico para administración vaginal.

[0154] Además, las formulaciones para administración intravenosa pueden comprender soluciones en tampón acuoso isotónico. Cuando sean necesario, las formulaciones también pueden incluir un agente solubilizante y un anestésico local para aliviar el dolor en el sitio de inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o mezclados entre sí en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado seco o concentrado exento de agua en un envase herméticamente cerrado, tal como una ampolla o sobre, que indica la cantidad de agente activo. Cuando el compuesto se va a administrar por infusión, se puede dispensar en una formulación con una botella de infusión que contiene agua de calidad farmacéutica estéril, disolución salina o dextrosa/agua. Cuando el compuesto se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina, de modo que puedan mezclarse los ingredientes antes de administración.

[0155] Las formulaciones adecuadas incluyen además soluciones para inyección estériles acuosas o no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, antibióticos bactericidas y solutos para hacer la formulación isotónica con los fluidos corporales del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[0156] Las formulaciones de los compuestos pueden contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH. Las formulaciones que comprenden el compuesto pueden ser una solución líquida, suspensión, emulsión, comprimido, píldora, cápsula, formulación de liberación sostenida o polvo.

[0157] Los compuestos se pueden formular como supositorios, con aglutinantes tradicionales y vehículos tales como triglicéridos.

[0158] Las formulaciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc.

[0159] Las formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente materia objeto descrita pueden incluir un agente que controle la liberación del compuesto, proporcionando así un compuesto de liberación programada o sostenida.

II.C. Vehículos

[0160] Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a tampón de fosfato de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 M y preferiblemente 0,05 M o solución salina al 0,8%. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones.

[0161] Los ejemplos de disolventes no acuosos adecuados para usar en la presente materia objeto descrita incluyen, pero no se limitan a propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo.

[0162] Los vehículos acuosos adecuados para usar en la presente materia objeto descrita incluyen, pero no se limitan a agua, etanol, soluciones alcohólicas/acuosas, glicerol, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medios tamponados. Los vehículos orales pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, comprimidos y similares.

[0163] Los vehículos líquidos adecuados para usar en la presente materia objeto descrita se pueden usar en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y compuestos presurizados. El principio activo se puede disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes de sabor, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores.

[0164] Los vehículos líquidos adecuados para usar en la presente materia objeto descrita incluyen, pero no se limitan a agua (que contiene parcialmente aditivos como antes, p. ej., derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, p.

ej., glicoles) y sus derivados, y aceites (p. ej., aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral, el vehículo también puede incluir un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles son útiles en forma líquida estéril que comprende compuestos para la administración parenteral. El vehículo líquido para compuestos presurizados descritos en el presente documento pueden ser hidrocarburos halogenados u otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

[0165] Los vehículos sólidos adecuados para usar en la presente materia objeto descrita incluyen, pero no se limitan a sustancias inertes tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol y similares. Un vehículo sólido puede incluir además una o más sustancias que actúan como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, ayudantes de la compresión, aglutinantes o agentes disgregadores de comprimidos; también puede ser un material de encapsulación. En polvos, el vehículo puede ser un sólido finalmente dividido que está mezclado con el compuesto activo finalmente dividido. En comprimidos, el compuesto activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos preferiblemente contienen hasta 99% del compuesto activo. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

[0166] Los vehículos parenterales adecuados para usar en la presente materia objeto descrita incluyen, pero no se limitan a solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, solución de Ringer lactato y aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen restablecedores de fluidos y nutrientes, restablecedores de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.

[0167] Los vehículos adecuados para usar en la presente materia objeto descrita se pueden mezclar según sea necesario con disgregantes, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y similares, usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Los vehículos también se pueden esterilizar usando procedimientos que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos, como se conoce en general en la material.

II.D. Sales

[0168] También hay que entender que los compuestos descritos pueden comprender además sales farmacéuticamente aceptables.

[0169] Dichas sales incluyen, pero no se limitan a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y amonio alquilado

[0170] Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico, y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares.

[0171] Las sales de adición de base incluyen, pero no se limitan a etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxiometil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, p.ej., lisina y arginina, dicitlohexilamina y similares.

[0172] Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

[0173] Los ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen lisina, arginina, guanidina, dietanolamina, colina y similares.

II.E. Trazadores

[0174] En algunas realizaciones de la presente materia objeto descrita, el mimético de BDNF comprende un trazador o marcador que se puede detectar in vivo (es decir, en un sujeto vivo) o in vitro (es decir, fuera de un sujeto vivo). En algunas realizaciones, el trazador es detectable in vivo por un procedimiento no invasivo, que incluye, pero no se limita a procedimientos de centellografía, generación de imágenes de resonancia magnética, ultrasonidos o fluorescencia. El trazador puede estar conjugado o asociado de otra forma con un mimético del BDNF, un vehículo de fármaco, o combinaciones de los mismos. Después de la administración de la composición marcada a un sujeto, y después de un tiempo suficiente para la localización in vivo, se puede visualizar la biodistribución de la composición. Por ejemplo un mimético de BDNF marcado con un trazador radiactivo se puede usar para detectar tumores u otros estados patológicos con expresión de TrkB alterada in vivo.

[0175] En algunas realizaciones, el marcador se puede detectar usando un procedimiento de generación de imágenes de centellografía. Los procedimientos de generación de imágenes de centellografía incluyen SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotón único), PET (tomografía de emisión de positrones), generación de imágenes de cámara gamma y escáner rectilíneo. Una cámara gamma y un escáner rectilíneo, representan cada uno instrumentos que detectan radiactividad en un solo plano. La mayoría de los sistemas de SPECT se basan en el uso de una o más cámaras gamma que giran sobre el sujeto de análisis, y así integran la radiactividad en más de una dimensión. Los sistemas PET comprenden una matriz de detectores en un anillo que también detecta radiactividad en múltiples dimensiones.

[0176] Cuando se usa generación de imágenes de centellografía, el trazador o marcador detectable puede comprender un marcador radionúclido seleccionado del grupo que consiste en, pero no limitado, ¹⁸F, ⁶⁴Cu, ⁶⁵Cu, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁷⁷Br, ^{80m}Br, ⁹⁵Ru, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru, ¹⁰⁵Ru, ^{99m}Tc, ¹⁰⁷Hg, ²⁰³Hg, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁶I, ¹³¹I, ¹³³I, ¹¹¹In, ^{113m}In, ^{99m}Mo, ¹⁰⁵Mo, ¹⁰¹Mo, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ^{121m}Tl, ^{122m}Tl, ^{125m}Tl, ¹⁶⁵Tl, ¹⁶⁷Tl, ¹⁶⁸Tl, y formas de nitrógeno u óxido derivados de estos.

[0177] Los procedimientos para el marcaje con radionúclidos de una molécula para usar de acuerdo con los procedimientos descritos, son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un mimético de BDNF se puede derivatizar de modo que se puede unir un radionúclido directamente al mismo. Por lo tanto, el radionúclido puede ponerse en el lugar de un átomo de hidrógeno de uno de los miméticos de BDNF descrito en el presente documento en las fórmulas (I-XI). Alternativamente, el radionúclido o trazador radiactivo se puede unir a un mimético de BDNF de fórmulas (I-XI) por un resto conector orgánico adecuado, tal como un grupo alquileo.

[0178] Cuando se usan composiciones que comprenden radionúclidos, se pueden añadir estabilizantes para prevenir o minimizar el daño radiolítico, tal como ácido ascórbico, ácido gálico u otros antioxidantes adecuados, a la composición que comprende la molécula directora marcada.

III. Procedimientos de uso

[0179] La presente materia objeto descrita proporciona nuevos procedimientos para tratar trastornos, que incluyen, pero no se limitan a trastornos neurológicos (p. ej., trastornos neurodegenerativos) y en un sujeto. Más en particular, los procedimientos de la presente materia objeto descrita implican la administración de un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB en un sujeto para tratar un trastorno. El compuesto se puede administrar en una cantidad eficaz para inducir la señalización de supervivencia y/o regular por aumento la función neuronal. El compuesto también se puede usar para estimular mecanismos deseados de células no neuronales. El compuesto también se puede usar para bloquear parcial o totalmente el BDNF endógeno.

[0180] El trastorno que se va a tratar puede ser cualquier afección que es mediada, al menos en parte, por la unión de neurotrofinas al receptor TrkB, y afecciones en las que está presente el receptor TrkB, aunque no necesariamente conectado causalmente a la afección. Las neurotrofinas pueden estar presentes o ausentes en la afección. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, neuropatía diabética, neuropatía periférica, complicaciones de trasplante de nervios, esclerosis múltiple, lesión de nervios periféricos, afecciones que implican la degeneración o disfunción de células que expresan TrkB. El trastorno que se va a tratar incluye además depresión, obesidad y afecciones isquémicas de tejidos periféricos. La tabla 1 cita una variedad de trastornos con los que se ha

conectado la implicación del TrkB.

Tabla 1. Trastornos que implican la señalización de TrkB		
Estado patológico que implica potencialmente mecanismos de BDNF	Potenciales funciones para moléculas pequeñas ligandos de TrkB	Referencia(s)
Enfermedad de Alzheimer	Agonista para compensar la deficiencia de BDNF, prevenir la degeneración neuronal, mejorar la transmisión sináptica, promover la plasticidad, promover la neurogénesis	Fumagalli y col., 2005; Elliott y col., 2005
Enfermedad de Huntington	Agonista para compensar la deficiencia de BDNF y promover la función de neuronas del cuerpo estriado	Canals y col., 2004; Cattaneo y col., 2005
Enfermedad de Parkinson	Agonista para regular por aumento la expresión del receptor D3 y proteger las neuronas dopaminérgicas	Guillin y col., 2003; Presgraves y col., 2004
Síndrome de Rett	Agonista para compensar la deficiencia de BDNF	Sun y Wu, 2006
Enfermedad de la motoneurona	Agonista para inhibir la muerte de neuronas motoras	BDNF Study Group, 1999
Depresión	Agonista para promover la neurogénesis o regular por aumento la función neurotransmisora	Schechter y col., 2005
Accidente cerebrovascular isquémico	Agonista para prevenir la muerte neuronal y/o regular por aumento la función neuronal y promover la plasticidad después de lesión	Schabitz y col., 2004; Nomura y col., 2005; Wu y col., 2005
Demencia por VIH	Agonista para proteger neuronas de la muerte inducida por HIV-1/gp120	Mocchetti y Bachis, 2004
Esclerosis múltiple	Agonista para imitar los mecanismos protectores de BDNF inmunomediados en lesiones de EM	Gielen y col., 2003; Stadelmann y col., 2005
Lesión de la médula espinal	Agonista para promover la regeneración axonal, plasticidad y activación de TrkB sin ligando en p75 ^{NTR} para superar la inhibición de mielina	Koda y col., 2004; Williams et al., 2005
Lesión de nervios	Agonista para prevenir la pérdida de neuronas después de axotomía y/o promover la regeneración	Watabe y col., 2005; Vogelín et al., 2006
Pérdida auditiva	Agonistas para proteger neuronas auditivas	McGuinness y Shepherd, 2005
Obesidad, diabetes y síndrome metabólico	Agonista para limitar la ingestión de alimento y corregir el síndrome metabólico	Wisse y Schwartz, 2003; Nakagawa y col., 2003; Lebrun y col., 2006
Isquemia de tejido periférico	Agonista para promover la angiogénesis	Kermani y col., 2005
Epilepsia	Antagonista o agonista parcial para inhibir circuitos hiperexcitables en cerebro lesionado	He y col., 2005; Koyama y Ikegaya, 2005
Dolor	Antagonista, agonista parcial o agonista para suprimir la transmisión de dolor	Malcangio y Lessmann, 2003
Cáncer	Agonista o agonista parcial para inhibir los mecanismos de resistencia terapéutica de tumores dependientes de TrkB	Desmet y Peeper, 2006

[0181] Se describen además procedimientos para facilitar la supervivencia o función celular, que incluyen tanto 5 células neuronales como células no neuronales. Las células neuronales representativas incluyen, pero no se limitan a células piramidales del hipocampo, células corticales, células del cuerpo estriado, células de la sustancia negra, células neuromotoras, células de Purkinje, células ganglionares de la raíz dorsal. Las células no neuronales incluyen, pero no se limitan a células endoteliales vasculares. Los procedimientos pueden comprender tratar una célula neuronal o no neuronal con un compuesto que tiene especificidad de unión o modulación para una molécula

del receptor TrkB, de modo que el compuesto induce señalización de supervivencia y/o regulación por aumento de la función celular.

[0182] Los miméticos de BDNF de fórmulas (I-XI) se pueden usar tanto en el marco in vivo como in vitro. En algunas realizaciones, los miméticos de BDNF se pueden usar como una alternativa de ahorro frente al BDNF en procedimientos in vitro. En algunas realizaciones los miméticos de BDNF se pueden usar en procedimientos relacionados con citoblastos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los miméticos de BDNF se pueden usar para mantener los citoblastos en un estado indiferenciado o inducir la diferenciación de los citoblastos. A modo de ejemplo, un mimético de BDNF como se describe en el presente documento, se puede usar en procedimientos actualmente disponibles en la técnica que usan BDNF (Huang, E.J., Reichardt, L.F. (2003) *Annu Rev Biochem* 72, 609-642; Banker, G., Goslin, K. (Eds.) (1998) *Culturing Nerve Cells*, Capítulos 10 y 14 (Cambridge, Massachusetts: The MIT Press)), excepto con la sustitución por el mimético de BDNF.

III.A. Administración

[0183] La presente materia objeto descrita proporciona procedimientos de administración de compuestos que tienen especificidad de unión y/o modulación para un compuesto del receptor TrkB, con el fin de mejorar un trastorno mediado por la unión o modulación de TrkB en un sujeto. El procedimiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para un receptor TrkB, tal como cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento.

[0184] Como se usa en el presente documento, la administración se puede realizar o llevar a cabo usando cualquiera de los diferentes procedimientos conocidos por los expertos en la materia. El compuesto se puede administrar, por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, tópica, enteral (p. ej., oral), rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, por pulverizador de inhalación, por bomba de fármaco o por un depósito implantado en formulaciones de dosificación que contienen excipientes o vehículos fisiológicamente aceptables, no tóxicos, convencionales.

[0185] Además, los presentes compuestos descritos se pueden administrar en una zona localizada que necesite tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, y no como limitación, por infusión local durante cirugía, aplicación tópica, parches transdérmicos, por inyección, por catéter, por supositorio, o por implante (el implante puede ser opcionalmente de un material poroso, no poroso o gelatinoso), que incluye membranas, tales como membranas Silastic o fibras.

[0186] La forma en la que se administra el compuesto (p. ej., jarabe, elixir, cápsula, comprimido, solución, espumas, emulsión, gel, sol) dependerá en parte de la vía por la que se administra. Por ejemplo, para la administración por mucosa (p. ej., mucosa oral, rectal, mucosa intestinal, mucosa bronquial) se pueden usar gotas nasales, aerosoles, inhaladores, nebulizadores, colirios o supositorios. Los compuestos y agentes descritos en el presente documento se pueden administrar junto con otros agentes biológicamente activos, tales como analgésicos, agentes antiinflamatorios, anestésicos y otros agentes que pueden controlar uno o más síntomas o causas de un trastorno mediado por TrkB.

[0187] Adicionalmente, la administración puede comprender administrar al sujeto una pluralidad de dosis a lo largo de un periodo de tiempo adecuado. Dichos regímenes de administración se pueden determinar de acuerdo con procedimientos rutinarios, tras una revisión de la presente descripción.

[0188] En algunas realizaciones, la administración comprende administrar al sujeto una dosis o una pluralidad de dosis para lograr una concentración de compuesto en una célula o en un microentorno celular de entre aproximadamente 0,10 μM y aproximadamente 50 μM .

[0189] Los compuestos de la presente materia objeto descrita se pueden usar como el único agente activo en una composición farmacéutica o se pueden usar en combinación (p. ej., administrados próximos en el tiempo entre ellos o incluso en la misma formulación) con otros principios activos, p. ej., neurotrofinas u otros factores o fármacos que pueden facilitar la supervivencia neuronal o crecimiento axonal en enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, se pueden proporcionar efectos sinérgicos administrando un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB a un sujeto con un segundo compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor p75^{NTR}. Los compuestos representativos que tienen especificidad por moléculas del receptor p75^{NTR} se describen en la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 11/396.936, presentada el 3 de abril, 2006, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

III.B. Dosis

- 5 **[0190]** Para administrar un compuesto como se describe en el presente documento, se pueden llevar a cabo procedimientos convencionales para extrapolar la dosis humana basándose en dosis administradas a modelos de animales murinos, usando el factor de conversión para convertir la dosis de ratón en dosis humana: Dosis humana por kg = Dosis de ratón por kgx12 (Freireich et al., (1966) *Cancer Chemother Rep.* 50, 219-244). Las dosis de fármacos también se pueden dar en miligramos por metro cuadrado de área superficial corporal, en lugar de peso corporal, ya que este procedimiento logra una buena correlación con algunas funciones metabólicas y excretoras.
- 10 Además, se puede usar el área superficial corporal como un denominador común para la dosis de fármaco en adultos y niños así como en diferentes especies animales (Freireich et al., (1966) *Cancer Chemother Rep.* 50, 219-244). Brevemente, para expresar una dosis en mg/kg en cualquier especie como la dosis equivalente en mg/m², la dosis se multiplica por el factor km adecuado. En un ser humano adulto 100 mg/kg es equivalente a 100 mg/kgx37 kg/m² = 3700 mg/m².
- 15 **[0191]** En la medida en que los compuestos descritos en el presente documento pueden tener la forma de un mimético o fragmento del mismo, debe apreciarse que la potencia, y por lo tanto la dosis de una cantidad eficaz puede variar. Sin embargo, un experto en la materia puede evaluar fácilmente la potencia de un compuesto del tipo presente previsto por la presente materia objeto descrita.
- 20 **[0192]** Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica, o por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980).
- 25 **[0193]** El experto en la materia apreciará que el intervalo de dosis dependerá del compuesto particular y su potencia. Se entiende que el intervalo de dosis es suficientemente grande para producir el efecto deseado en el que el trastorno neurológico y los síntomas asociados con el mismo mejoran y/o se logra la supervivencia de las células neuronales, pero no tan grande como para causar efectos adversos que no se pueden tratar. El intervalo adecuado para la eficacia terapéutica lo determinará fácilmente el experto en la materia dependiendo de la vía de administración, edad y afección del sujeto que se va a tratar. La dosis también la puede ajustar el médico en el caso de cualquier complicación. No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos descritos en el presente documento se usen de acuerdo con la presente materia objeto descrita.
- 30 **[0194]** Una cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento, comprende cantidades suficientes para producir una respuesta biológica medible. Los niveles de dosis reales de los principios activos en un compuesto terapéutico de la presente materia objeto descrita pueden variar para así administrar una cantidad del compuesto activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un sujeto y/o aplicación particular. Preferiblemente, se administra una dosis mínima y la dosis se aumenta en ausencia de toxicidad limitante de la dosis a una cantidad mínimamente eficaz. La determinación y ajuste de una dosis terapéuticamente eficaz, así como la evaluación de cuándo y cómo hacer dichos ajustes, lo conocen los expertos en la materia.
- 40 **[0195]** Además, con respecto a los procedimientos de la presente materia objeto descrita, un sujeto preferido es un sujeto vertebrado. Un vertebrado preferido es de sangre caliente; un vertebrado preferido de sangre caliente es un mamífero. El sujeto tratado por los procedimientos presentes descritos es convenientemente un ser humano, aunque hay que entender que los principios de la presente materia objeto descrita indican eficacia con respecto a todas las especies de vertebrados que están incluidas en el término "sujeto". En este contexto, se entiende que un vertebrado es cualquier especie de vertebrado en el que es conveniente el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye tanto sujetos humanos como animales. Por lo tanto, los usos terapéuticos veterinarios se proporcionan de acuerdo con la presente materia objeto descrita.
- 50 **[0196]** Como tal, la presente materia objeto descrita proporciona el tratamiento de mamíferos tales como seres humanos, así como aquellos mamíferos importantes debido a que están en peligro, tales como los tigres siberianos; de importancia económica, tales como animales criados en granja para el consumo por seres humanos; y/o animales de importancia social para los seres humanos, tales como animales mantenidos como mascotas o en los zoológicos.
- 55 Los ejemplos de dichos animales incluyen, pero no se limitan a: carnívoros tales como gatos y perros; animales porcinos incluyendo puercos, cerdos, y jabalíes salvajes; ruminantes y/o ungulados tales como vacas, bueyes, ovejas, jirafas, ciervos, cabras, bisontes y camellos; y caballos. También se proporciona el tratamiento de aves, que incluye el tratamiento de aquellos tipos de aves que están en peligro y/o mantenidos en zoológicos o como mascotas (incluidos los loros), así como aves, y más particularmente aves domesticadas, es decir, aves de corral, tales como

pavos, gallinas, patos, gansos, pintadas, y similares, ya que también son de importancia económica para los seres humanos. Por lo tanto, también se proporciona el tratamiento de ganado, incluyendo, pero no limitado a, cerdos domesticados, rumiantes, ungulados, caballos (incluyendo caballos de carreras), aves de corral, y similares.

5 III.C. Revestimientos

- [0197]** En algunas realizaciones, los compuestos de la presente materia objeto descrita se pueden usar en revestimientos. Por ejemplo, los miméticos de BDNF de fórmulas (I-XI) se pueden usar para revestir dispositivos médicos, tales como herramientas quirúrgicas, biosensores e implantes, para promover la supervivencia de células neuronales y/o no neuronales en tejidos o fluidos que se ponen en contacto con el dispositivo médico o para tratar un estado patológico con expresión de TrkB alterada en una zona en contacto con el dispositivo médico. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un implante coclear, un dispositivo electrónico que interconecta con el sistema nervioso, o una matriz sintética diseñada para soportar la regeneración neuronal.
- 15 **[0198]** Los miméticos se pueden aplicar como revestimiento sobre los dispositivos médicos por una variedad de procedimientos. Por ejemplo, los miméticos se pueden suspender o disolver en un vehículo líquido, aplicar como revestimiento y secar sobre el dispositivo médico. Alternativamente, los miméticos se pueden conjugar con una superficie funcionalizada químicamente de un dispositivo o se pueden insertar en o conjugar con un revestimiento polimérico de un dispositivo médico. En algunas realizaciones, el dispositivo que se va a revestir puede tener una superficie metálica, tal como, por ejemplo, acero inoxidable, níquel, titanio, aluminio, cobre, oro, plata, platino y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el dispositivo puede tener una superficie de vidrio o polimérica.

EJEMPLOS

- 25 **[0199]** Los siguientes ejemplos se han incluido para proporcionar ilustraciones de la presente materia objeto descrita. A la luz de la presente descripción y el nivel general de experiencia en la materia, los expertos apreciarán que los siguientes ejemplos se pretende que sean solo ilustrativos y que se pueden usar numerosos cambios, modificaciones y alteraciones sin salirse del espíritu y alcance de la presente materia objeto descrita.

30 MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS PARA LOS EJEMPLOS

Estudios computacionales

- 35 **[0200]** Los estudios computacionales se llevaron a cabo usando los sistemas Accelrys Catalyst® y INSIGHT II™ obtenidos de Accelrys (San Diego, California, Estados Unidos de América).

Anticuerpos y proteínas

- 40 **[0201]** Los anticuerpos monoclonal dirigido contra fosfo-ERK^{T202/Y204}, policlonal contra ERK42/44, monoclonal contra fosfo-AKT^{S473}, policlonal contra AKT, policlonal contra fosfo-NFKB-p65(Ser⁵⁶³) y policlonal contra Trk^{Y490} específico de sitio, se obtuvieron de Cell Signaling Technology, Inc. (Beverly, Massachusetts, Estados Unidos de América). El anticuerpo monoclonal dirigido contra actina se obtuvo de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América). Los anticuerpos policlonales contra TrkA y TrkB se obtuvieron de Upstate USA, Inc. (Charlottesville, Virginia, Estados Unidos de América). El NGF recombinante humano se obtuvo de Invitrogen (Carlsbad, California, Estados Unidos de América) y el BDNF de Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América).
- 50 **[0202]** Las neuronas del hipocampo se prepararon a partir de embriones de ratón E16-17 como se ha descrito previamente (Yang, T. y col. (2003) *J Neurosci* 23, 3353-3363). Se iniciaron cultivos de baja densidad en placas A/2 recubiertas de poli-L-lisina añadiendo 25 µl de suspensión de células (2000 neuronas/pocillo; 12.500 células/cm²), 25 µl de DMEM que contenía FBS al 10%, y diferentes concentraciones de compuestos que se unen a BDNF, NGF, o TrkB recombinantes, a cada pocillo.
- 55 **[0203]** Después de 48 horas en cultivo, se evaluó la supervivencia de las células como se ha descrito previamente (Longo, F.M., Manthorpe, M., Xie, Y.M., Varon, S. (1997) *J Neurosci Res* 48, 1-17) usando una combinación de criterios morfológicos estándar junto con la determinación visual de si una célula dada convertía el MTT en su producto de formazán azul. Brevemente, el número de neuronas que sobreviven se determinó contando el número total de células en cada pocillo que estaban tanto morfológicamente intactas como llenas con producto azul (Longo

F.M., Manthorpe, M., Xie, Y.M., Varon, S. (1997) *J Neurosci Res* 48, 1-17). Para cada concentración de neurotrofina o compuesto, se contaron los pocillos por duplicado y los valores resultantes se promediaron. La actividad de cada compuesto se confirmó por recuentos ciegos. Los recuentos se normalizaron respecto a la supervivencia lograda con BDNF 25 ng/ml o respecto al valor base de supervivencia. Se llevó a cabo el ajuste de las curvas de dosis-respuesta con SIGMAPLOT™ obtenido de SYSTAT Software Inc. (Richmond, California, Estados Unidos de América).

[0204] Para los estudios de inhibidor de la ruta de señalización, se añadieron LY294002, PD98059 (obtenidos de EMD Biosciences/Calbiochem, San Diego, California, Estados Unidos de América), a los cultivos con concentraciones finales de 25 μ M, 50 μ M y 2,5 mg/ml respectivamente, simultáneamente con compuestos que se unen a BDNF o TrkB. Para todos los estudios que se aplican los inhibidores de señalización, la supervivencia se evaluó a las 48 horas.

Extracción de proteínas y análisis de transferencia Western

[0205] Para los ensayos de activación de Trk, AKT y ERK, se cultivaron neuronas de hipocampo de ratones E16-17 en placas de 6 pocillos revestidas con poli-L-lisina (Corning, Inc., Corning, Nueva York, Estados Unidos de América) en DMEM que contenía FBS al 10%, seguido de incubación en DMEM exento de suero durante 2 horas antes de la adición de neurotrofinas o compuestos. En los tiempos de medición indicados, se recogieron las neuronas en tampón de lisis que consistía en: Tris 20 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, Igepal CA-630 al 1%, glicerol al 10%, PMSF 1 mM, aprotinina 10 μ g/ml, leupeptina 1 μ g/ml, ortovanadato 500 μ M (Zhou, J., Valletta, J.S., Grimes, M.L., Mobley, W.C. (1995) *J Neurochem* 65, 1146-1156). Los lisados se centrifugaron, el líquido sobrenadante se recogió y se determinaron las concentraciones de proteínas usando el reactivo de ensayo de proteínas BCA de Pierce (Rockford, Illinois, Estados Unidos de América).

[0206] Se llevaron a cabo transferencias Western como se ha descrito previamente (Yang, T. y col. (2003) *J Neurosci* 23, 3353-3363). Las señales de las transferencias Western se detectaron usando el sistema de quimioluminiscencia ECL obtenido de Amersham (Piscataway, New Jersey, Estados Unidos de América) (Yang, T. y col. (2003) *J Neurosci* 23, 3353-3363). Para detectar la presencia de anticuerpos dirigidos contra Trk, las transferencias se detectaron con anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de conejo unido a peroxidasa de rábano picante de Amersham/Pharmacia Biotech (Piscataway, New Jersey, Estados Unidos de América). Las señales se detectaron por quimioluminiscencia ECL obtenida de Amersham Biosciences (Piscataway, New Jersey, Estados Unidos de América). Para controlar la variación en la carga de proteínas, la transferencia se separó y se volvió a detectar con anticuerpo monoclonal de β -actina obtenido de Sigma (St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América).

Ejemplo de referencia 1

Modelización computacional, generación de farmacóforo, cribado virtual y funcional

[0207] Con el fin de generar un farmacóforo productivo que imite una estructura de bucle conocida para interactuar con un receptor, se planteó que (1) los grados de libertad de la estructura peptídica del ligando están restringidos por su residencia en la proteína, y (2) hay un “ajuste inducido” pequeño que implica cambios en la estructura del bucle en el subsitio del receptor dirigido, o se acomoda por la flexibilidad de la molécula pequeña ligando. Cuando se aplican ambas condiciones, permiten una interacción/activación de la conformación de la molécula pequeña que interactúa con el receptor de una forma similar a la del ligando natural.

[0208] Se centraron los esfuerzos en localizar compuestos que imitaban la estructura de un solo bucle del bucle 2 del BDNF. Los estudios computacionales sugerían que in situ, la cadena principal del bucle 2 y partes proximales conectadas de la estructura de la cadena principal tenían grados de libertad restringidos, y se extrajo una estructura intermedia elegida de un conjunto de muestras de las simulaciones dinámicas moleculares del bucle y se usó para construir un modelo farmacofórico. Los restos implicados con el farmacóforo eran Ser45, Lys46 y Gln48 del BDNF (Figura 1). La orientación para la ubicación de las características farmacofóras se obtuvo de la consideración de la filogenia del bucle y química de la cadena lateral.

[0209] Se cribó una media de 35 confórmeros de cada uno de los alrededor de 5,5 millones de compuestos, frente al farmacóforo, dando aproximadamente 3000 que se ajustaban con una energía interna calculada menor de 10 kcal/mol. Este número se redujo a aproximadamente 50 por inspección visual, se calculó la penetración de la barrera hematoencefálica y otras propiedades de medicamentos basándose en la probable compatibilidad estérica con un

hipotético bolsillo de unión al receptor poco profundo, y máxima flexibilidad de los grupos funcionales.

Ejemplo de referencia 2

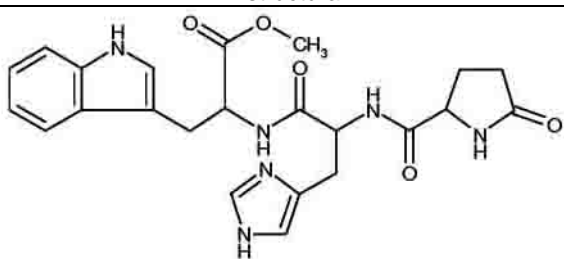
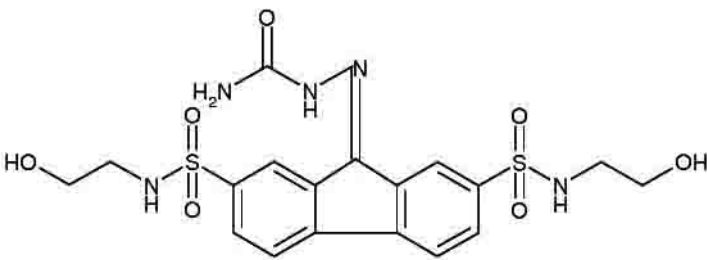
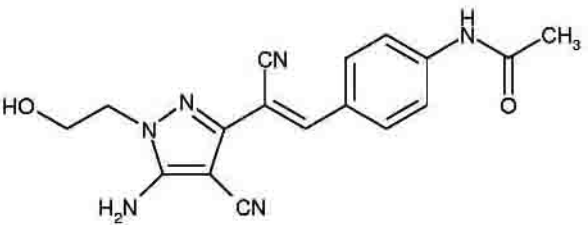
5 Los compuestos promueven la supervivencia de neuronas del hipocampo

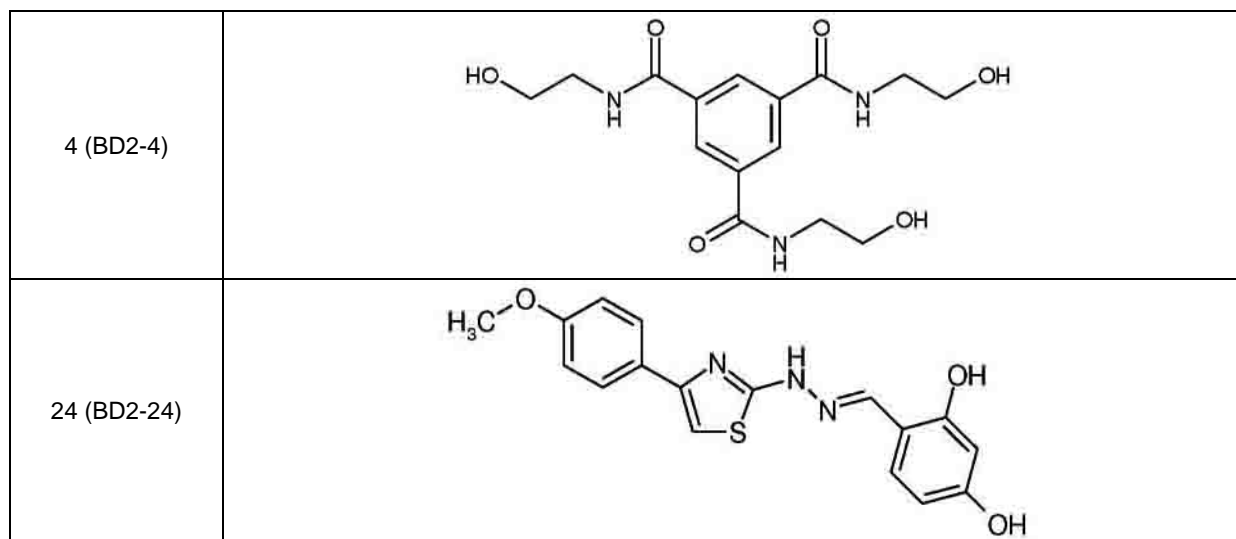
[0210] Se usaron el cribado virtual de alta capacidad basado en los modelos del bucle 2 del BDNF (figura 1) y bioensayos in vitro a pequeña escala, para identificar químicamente diversos compuestos con potente actividad neurotrófica. Se cribaron aproximadamente 5,5 millones de compuestos in silico para producir un rendimiento alto de 10 15 compuestos positivos de 32 enviados al cribado in vitro (47%).

[0211] Con el fin de entender los mecanismos de acción de los miméticos del bucle 2 del BDNF y ensayar la conjetura de que funcionan por el receptor objetivo, TrkB, se compararon las relaciones dependientes de la dosis de las actividades que promueven la supervivencia de los miméticos con el BDNF usando neuronas de hipocampo 15 embrionarias en condiciones de cultivo en las que el BDNF promueve la supervivencia neuronal. En los cultivos, la actividad neurotrófica era mediada por el BDNF principalmente a través de TrkB y p75^{NTR}, ya que expresan poco TrkA (Brann, A.B., y col. (1999) *J Neurosci* 19, 8199-8206; Bui, N.T., y col. (2002) *J Neurochem* 81, 594-605).

[0212] Los estudios indicaban que el compuesto 4 (BD2-4) previene la muerte de neuronas del hipocampo de E16 20 y que la longitud de la extensión de neuritas promovida por el compuesto 4 era similar a la vista con el BDNF. Véase la figura 2. Los perfiles de dosis-respuesta de los compuestos 1-4 (BD2-1, BD2-2, BD2-3, y BD2-4, respectivamente; figura 3A-E) demostraron valores de CE₅₀ en el intervalo de 0,1-1,0 nM y actividades intrínsecas de 50-200% de la respuesta de BDNF. Adicionalmente, como se predijo para un agonista parcial, el compuesto 4 en presencia de una concentración de BDNF eficaz máxima (50 ng/ml) produce una inhibición de la actividad del BDNF. Véase la figura 4. 25 Las estructuras de los compuestos 1-4 se ilustran en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

Estructuras de los compuestos 1-4	
Compuesto nº	Estructura
1 (BD2-1)	
2 (BD2-2)	
3 (BD2-3)	



[0213] De los cuatro compuestos inicialmente identificados, se predice que uno, el compuesto 4, tiene el carácter más “similar a fármaco” por el criterio de Lipinski (Lipinski, C.A. (2000) *J Pharm Toxicol Methods* 44, 235-249) y cálculos de la barrera hematoencefálica (Fu, X.C., Chen, C.X., Liang, W.Q., Yu, Q.S. (2001) *Acta Pharmacol Sin* 22, 5 663-668; Clark, D.E. (2002) *J Pharm Sci* 88, 815-821). Como tal, el compuesto 4 se seleccionó para un estudio mecanístico más detallado.

Ejemplo de referencia 3

10 Los compuestos activan receptores TrkB

[0214] Con el fin de evaluar las interacciones de los compuestos miméticos del bucle 2 del BDNF, se comparó la capacidad del compuesto 4 para activar TrkA, TrkB y TrkC en una serie de experimentos de transferencia Western. Estos estudios demuestran que los miméticos de BDNF logran un nivel alto de especificidad en cuanto que solo es
15 activado TrkB.

[0215] Los dos paneles superiores de la figura 5A muestran que en células NIH3T3 que expresan TrkB, tanto BDNF como el compuesto 4 (BD2-4) activan el TrkB como se pone de manifiesto por la fosforilación de Trk (indicado por detección con anticuerpos dirigidos contra Trk^{Y490} en el panel superior). El medio de cultivo solo (CM) o el
20 tratamiento con NGF no activa el TrkB. El segundo panel desde arriba muestra la transferencia Western con anticuerpos dirigidos contra TrkB que indican la cantidad total de TrkB presente. En los dos paneles inferiores de la figura 5A, se usaron células NIH3T3 que expresan TrkA. El NGF promueve la activación de TrkA como se pone de manifiesto por la fosforilación de Trk, pero el BDNF y el compuesto 4 no lo hacen.

25 **[0216]** En la figura 5B, se usaron células NIH3T3 que expresan TrkC. El panel inferior indica la cantidad total de TrkC presente por detección con anticuerpos dirigidos contra TrkC. NT-3 promueve la fosforilación de Trk (panel superior), mientras que el medio de cultivo solo (CM), BDNF y el compuesto 4 no lo hacen.

Ejemplo de referencia 4

30

Actividad del compuesto en el modelo de enfermedad de Huntington

[0217] La muerte inducida por ácido quinolínico de neuronas del cuerpo estriado es un modelo establecido para la enfermedad de Huntington (EH). Trabajos previos han mostrado que las funciones del BDNF están deterioradas en
35 la EH y que la administración de BDNF puede prevenir la muerte inducida por ácido quinolínico. Véase, Perez-Navarro, E., y col. (2000) *J. Neurochem* 75, 2190-2199; y Kells, A. P., y col. (2004) *Mol Ther* 9, 682-688, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

40 **[0218]** Como se muestra en la figura 6A, la aplicación de ácido quinolínico 7,5 mM conduce a la muerte de aproximadamente 50% de las neuronas del cuerpo estriado de ratones E16, comparando el medio de cultivo solo

(CM) con el ácido quinolínico en ausencia de BDNF, a lo largo de un intervalo de dosis de 0 a 1,5 ng/ml, y BD2-4, a lo largo de un intervalo de dosis de 10-1000 nM, que demuestran eficacias similares en la disminución de la muerte inducida por ácido quinolínico.

- 5 **[0219]** El inhibidor K252a es un inhibidor bien caracterizado de la activación del receptor TrkB. Como se muestra en la figura 6B, K252a no tenía efecto en la muerte inducida por ácido quinolínico pero bloqueaba la capacidad del BDNF y de BD2-4 para prevenir la muerte. Estos descubrimientos confirman que el efecto de BD2-4 es mediado por su capacidad para activar el receptor TrkB.
- 10 **[0220]** Se llevó a cabo un estudio similar al mostrado en la figura 6B en el que solo se evaluaban neuronas positivas para DARP32. Las neuronas positivas para DARP32 representan la población dentro del cuerpo estriado que es particularmente vulnerable en la EH. Como se muestra en la figura 6C, BD2-4 protege las neuronas positivas para DARP32 con una eficacia similar a la del BDNF. La figura 6C demuestra además que esta protección es mediada por TrkB y que la eficacia de BD2-4 es similar a la del BDNF. Como se ve en la figura 6B, la adición del
- 15 inhibir K252a disminuía la capacidad del BDNF y de BD2-4 para prevenir la muerte celular (figura 6C).

Ejemplo de referencia 5

Actividad del compuesto en el modelo de la enfermedad de Parkinson

20

[0221] La exposición de células SH-SY5Y a 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺) que produce la muerte celular, es un modelo bien caracterizado de enfermedad de Parkinson (EP). Véase, Presgraves, S.P., y col. (2004) *Exp Neurol* 190, 157-170, y Dluzen, D.E., y col. (2004) *Neuroscience* 128, 201-208, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. También se ha mostrado previamente que BDNF protege las

25 neuronas dopaminérgicas. Además, el MPP⁺ produce una afección similar a la EP en primates.

[0222] Para los ensayos del modelo de la enfermedad de Parkinson, se usaron células SH-SY5Y humanas después de diferenciación terminal en un fenotipo dopaminérgico (Presgraves, S.P., et al. (2004) *Exp Neurol* 190, 157-170). Las células de neuroblastoma SH-SY5Y humanas se propagaron hasta confluencia en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con suero de ternero fetal al 10%, penicilina 100 µg/ml, estreptomycin 100 µg/ml, anfotericina B 0,25 µg/ml y aminoácidos no esenciales 0,01 µM y después se subcultivaron para la diferenciación. Para la diferenciación, las células se incubaron en el mismo medio que contenía ácido retinoico 10 µM durante 3 días; después el medio se separó y se sustituyó por medio que contenía éster de forbol 12-O-tetradecanoil-forbol-13-acetato (TPA) 160 nM durante 3 días de diferenciación. Después se administró a

30 las células un intervalo de dosis de BD2-4 o BDNF (de 1 X10⁻¹² M a 1 mM) en DMEM durante 30 min durante 3 días antes de la adición de MPP⁺ 100 µM. Después de la transferencia de MPP⁺ al medio, se ensayó en cultivos hermanos a las 6, 12, 24 y 48 h la citotoxicidad de MPP⁺ as medida por los ensayos de MTT y el procedimiento de la lactato deshidrogenasa (LDH), que miden con precisión diferentes aspectos de la muerte celular. Además, se ensayaron los efectos neuroprotectores de una dosis fija de BD2-4 y BDNF en la muerte celular inducida por MPP⁺

40 en presencia y ausencia del inhibidor de TrkB K252a (200 nM).

[0223] Como se muestra en la figura 7, el inhibidor de TrkB K252a tiene un efecto pequeño en la disminución de la supervivencia celular de neuronas dopaminérgicas. MPP⁺ promueve la muerte de esencialmente todas las células. La actividad inductora de muerte de MPP⁺ es bloqueada significativamente en una medida similar tanto por BDNF como por BD2-4. K252a bloquea una cantidad significativa de la protección proporcionada por BDNF y BD2-4, indicando que este efecto protector es mediado por la activación de TrkB. Se muestra media ± EE.

45

Ejemplo de referencia 6

Actividad del compuesto en el modelo de enfermedad de Alzheimer

50

[0224] La capacidad de los miméticos de BDNF para prevenir la degeneración neuronal inducida por Aβ se ensayó como un modelo de la capacidad del compuesto para tratar la enfermedad de Alzheimer. Neuronas de hipocampo de E16-17 se hicieron maduraron durante 6 días y después se incubaron durante 3 días con las combinaciones indicadas de preparaciones de oligómeros de Aβ (Dahlgren, K.N., y col. (2002) *J Biol Chem* 277, 32046-32053), neurotrofinas y miméticos de neurotrofinas. Después de la incubación de tres días, se evaluó la supervivencia neuronal usando criterios morfológicos estándar (Massa, S.M., y col. (2006) *J Neurosci* 26, 5288-5300).

55

[0225] Como se muestra en la figura 8, la adición del oligómero Aβ₁₋₄₂ (10 µM) pero no el oligómero de control

A β _{desordenado} (10 μ M) produjo una reducción de aproximadamente 40% de la supervivencia neuronal. El NGF no previno la degeneración inducida por A β . El mimético de NGF LM11A-31, que se sabe que actúa como un ligando en el receptor p75^{NTR} (descrito en la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 11/396.936, presentada el 3 de abril 3, 2006), bloqueaba la degeneración inducida por A β . Esta actividad de bloqueo era ella misma bloqueada por el 5 NGF, de acuerdo con la competición de NGF con LM11A-31 en el receptor p75^{NTR} e inhibiendo así su efecto protector. Los miméticos de BDNF BD2-4 (compuesto 4) y BD2-24 (compuesto 24) eran tan eficaces como BDNF en el bloqueo de la degeneración inducida por A β . Estos estudios demuestran por primera vez que el BDNF puede bloquear la degeneración inducida por el oligómero A β y que los miméticos de BDNF son igualmente eficaces en el bloqueo de la degeneración inducida por el oligómero A β que la proteína BDNF.

10

REFERENCIAS

[0226] Las referencias citadas a continuación, así como las referencias citadas en la memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia en la medida en que complementan, explican, proporcionan un 15 antecedente para o enseñan una metodología, técnicas y/o compuestos usados en el presente documento.

Appel, S. H. (1981) *Ann Neurol* 10, 499.

Banker, G., Goslin, K. (Eds.) (1998) *Culturing Nerve Cells*, Capítulos 10 y 14 (Cambridge, Massachusetts: The MIT 20 Press).

Beattie, M.S., y col. (2002) *Neuron* 36, 375-386.

Canals, J. M., y col. (2004) *J Neurosci* 24, 7727-7739.

25

Carter, B.D., y col. (2002) *Science* 272, 542-545.

Casaccia-Bonnel, P., y col. (1996) *Nature* 386, 716-719.

30 Cattaneo, E., y col. (2005) *Nat Rev Neurosci* 6, 919-930.

Clark, D.E. (2002) *J Pharm Sci* 88, 815-821.

Dahlgren, K.N., y col. (2002) *J Biol Chem* 277, 32046-32053.

35

Desmet, C.J., Peeper D.S. (2006) *Cell Mol Life Sci* 63, 755-759.

Dluzen, D.E., y col. (2004) *Neuroscience* 128, 201-208

40 Elliot E., y col. (2005) *Eur J Neurosci* 22, 1081-1089.

Fahnestock, M., y col. (2001) *Mol Cell Neurosci* 18, 210-220.

Foehr, E.D., y col. (2003) *J Neurosci Res* 73, 7556-7563.

45

Freireich y col., (1966) *Cancer Chemother Rep.* 50, 219-244.

Fu, X.C., y col. (2001) *Acta Pharmacol Sin* 22, 663-668.

50 Fumagalli, F., y col. (2005) *The Pharmacogenomics J*, 1-8.

Gentry, J.J., Casaccia-Bonnel, P., Carter, B.D. (2000) *J Biol Chem* 275, 7558-7565.

Gielen, A., y col. (2003) *Scan J Imm* 57, 493-497.

55

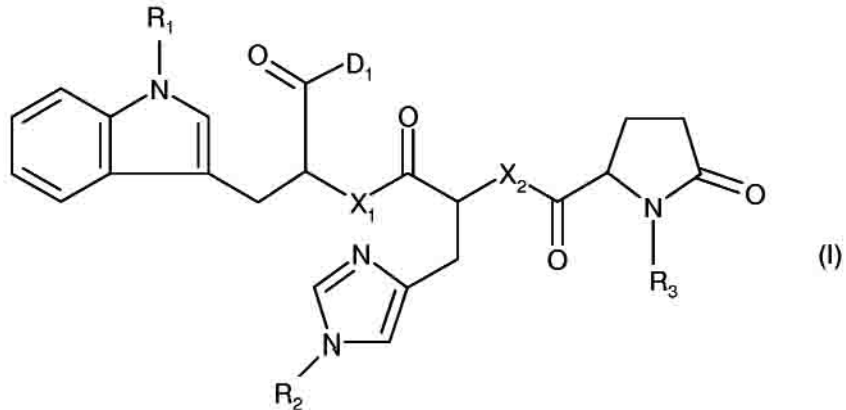
Guillin, O., y col. (2003) *Eur J Pharm* 480, 89-95.

Harrington, A.W. y col. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 6226-6230.

- Harrington, A.W, Kim, J.Y., Yoon, S.O. (2002) *J Neurosci* 22, 156-166.
- He, X.P., y col. (2004) *Neuron* 43, 31-42.
- 5 Huang, C.S. y col. (1994) *J Biol Chem* 274, 36707-36714.
- Huang, E.J., Reichardt, L.F. (2003) *Annu Rev Biochem* 72, 609-642.
- Kermani P., y col. (2005) *J Clin Invest* 115, 653-663.
- 10 Koda, M., y col. (2004) *J Neurotrauma* 21, 329-337.
- Koyama, R., Ikegaya, Y. (2005) *The Neuroscientist* 11, 282-287.
- 15 Lebrun B. (2006) *Auton Neurosci.*, publicado en línea en la página de the Journal Autonomic Neuroscience el 21 de abril, 2006.
- Lee, R., Kermani, P., Teng, K.K., Hempstead, B.L. (2001) *Science* 294, 1945-1948.
- 20 Lin, Y.Z., Yao, S.Y., Veach, R.A., Torgerson, T.R., Hawiger, J. (1995) *J Biol Chem* 270, 14255-14258.
- Lipinski, C.A. (2000) *J Pharm Toxicol Methods* 44, 235-249.
- Longo, F.M. y col. (1999) *J Neurosci Res* 55, 230-237.
- 25 Longo, F.M., Manthorpe, M., Xie, Y.M., Varon, S. (1997) *J Neurosci Res* 48, 1-17.
- Lutz, M., y Kenakin, T. (1999) *Quantitative Molecular Pharmacology and Informatics in Drug Discovery* (Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons).
- 30 Malcangio, Lessmann (2003) *Trends in Pharm Sci* 24, 116-121.
- Massa, S.M., y col. (2006) *J Neurosci* 26, 5288-5300.
- 35 McGuinness, S.L., Shepherd, R.K. (2005) *Otol Neurotol* 26, 1064-1072.
- Nakagawa, T., y col. (2003) *Int J Obes Relat Metab Disord* 27, 557-565.
- Nomura, T., y col. (2005) *Neurosci* 136, 161-169.
- 40 Nosheny, R.L., y col., (2005) *Neurotox Res* 8, 187-198.
- Nykjaer, A. y col., (2004) *Nature* 427, 843-848.
- 45 Nykjaer, A., Willnow, T.E., y Petersen, C.M. (2005) *Curr Opin Neurobiol* 15, 49-57.
- Partridge, W.M. (2002) *Adv Exp Med Bio* 513, 397-430).
- Podulso, J.F., Curran, G.L. (1996) *Brain Res Mol Brain Res* 36, 280-286.
- 50 Presgraves, S.P., y col. (2004) *Exp Neurol* 190, 157-170.
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.
- 55 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., Easton, Pa., 1980.
- Sakurai, H., Chiba, H., Miyoshi, H., Sugita, T., Toriumi, W. (1999) *J Biol Chem* 274, 30353-30356.

- Salehi, A.H., y col. (2000) *Neuron* 27, 279-288.
- Saltzman, W.M., Mak, M.W., Mahoney, M.J., Duenas, E.T., Cleland, J.L. (1999) *Pharm Res* 16, 232-240.
- 5 Schabitz, W.E., y col. (2004) *Stroke* 35, 992-997.
- Schechter, L. E., y col. (2005) *NeuroRx* 2, 590-611.
- Stadelmann, C., y col., (2002) *Brain* 125, 75-85.
- 10 Sun, Y.E., Wu, H. (2006) *Neuron* 49, 321-323.
- The BDNF Study Group, (1999) *Neurology* 52, 1427-1433.
- 15 Vogelín E., y col. (2006) *Exp Neuro.*, publicado en línea en la página de the Journal Experimental Neurology el 15 de febrero, 2006.
- Walsh, G.S., Krol, K.M., Kawaja, M.D. (1999) *J Neurosci* 19, 258-273.
- 20 Watabe, K., y col. (2005) *Neuropath* 25, 371-380.
- Williams, G., y col. (2005) *J Bio Chem* 280, 5862-5869.
- Wisse, B.E., Schwartz, M.W. (2003) *Nat Neurosci* 6, 655-656.
- 25 Wu, D. (2005) *NeuroRx* 2, 120-128.
- Yang, T. y col. (2003) *J Neurosci* 23, 3353-3363.
- 30 Zhang, Y., y col. (2003) *J Neurosci* 23, 7385-7394.
- Zhou, J., Holtzman, D.M., Weiner, R.I., Mobley, W.C. (1994) *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 3824.
- Zhou, J., Valletta, J.S., Grimes, M.L., Mobley, W.C. (1995) *J Neurochem* 65, 1146-1156.
- 35 **[0227]** Se entenderá que se pueden cambiar diferentes detalles de la presente materia objeto descrita sin salirse del alcance de la materia objeto presente descrita. Además, la siguiente descripción tiene propósito ilustrativo solo, y no tiene propósito de limitación.
- 40 **[0228]** Se describen realizaciones adicionales en el presente documento:
1. Un procedimiento para tratar un trastorno que se puede tratar poniendo en contacto, activando o inhibiendo un receptor Trk en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación por una molécula del receptor TrkB, tratando así el trastorno.
 - 45 2. El procedimiento de la realización 1, en el que el trastorno se selecciona de, pero no se limita al grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Rett, epilepsia, enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, hipoxia, isquemia, lesión cerebral, neuropatía diabética, neuropatía periférica, complicaciones de trasplante de nervios, enfermedad de la motoneurona, esclerosis múltiple, demencia por VIH, lesión de nervios periféricos, pérdida auditiva, depresión, obesidad, síndrome metabólico, dolor, cáncer, y otras afecciones que implican la degeneración o disfunción de células que expresan TrkB.
 - 50 3. El procedimiento de la realización 1, en el que el sujeto es un sujeto humano.
 - 55 4. El procedimiento de la realización 1, en el que el compuesto es un mimético del bucle de giro β del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

5. El procedimiento de la realización 4, en el que el compuesto comprende un farmacóforo sustancialmente idéntico al farmacóforo ilustrado en la figura 1.
6. El procedimiento de la realización 4, en el que el compuesto es una molécula pequeña.
7. El procedimiento de la realización 4, en el que el bucle de giro β del BDNF es el bucle 2.
8. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene la estructura de fórmula (I):



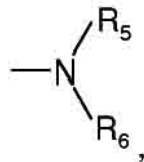
10

en la que:

R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de CH_2 y NR_4 , en el que R_4 se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

D_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y

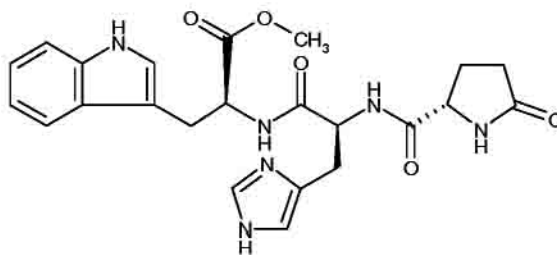


en el que R_5 y R_6 son H, alquilo, aralquilo, o arilo;

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

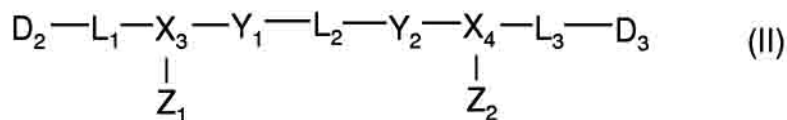
9. El procedimiento de la realización 8, en el que el compuesto tiene la estructura:



30

o un estereoisómero del mismo.

10. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II):



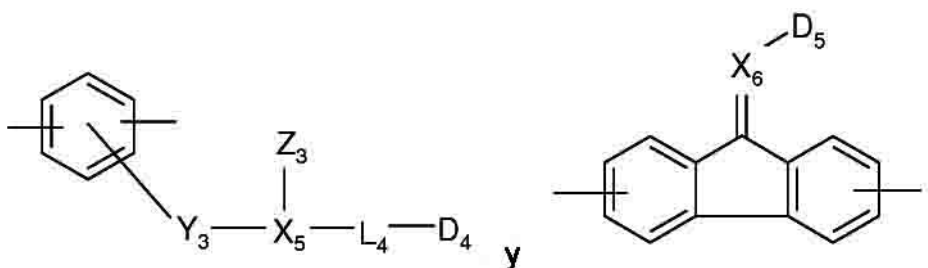
5

en la que:

L₁ y L₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquileo C₁-C₅, arileno, aralquileo y arileno sustituido;

10

L₂ se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁-C₅, arileno, aralquileo, substituted arileno,



15

L₄ es alquileo C₁-C₅;

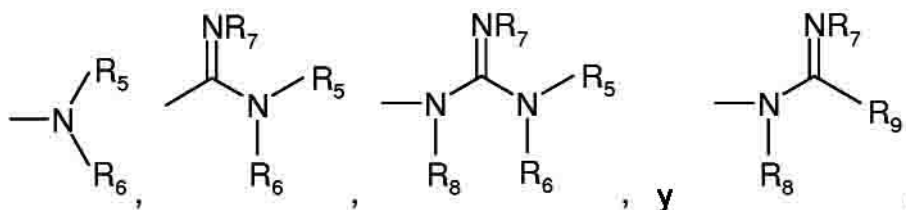
Z₁, Z₂ y Z₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo y aralquilo;

20 X₃, X₄, X₅ y X₆ son independientemente N o CH;

Y₁, Y₂ e Y₃ son independientemente carbonilo, sulfonilo, o metileno; y

D₂, D₃, D₄ y D₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno, hidroxilo, mercapto, mercaptoalquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, aciloxilo, carboxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

25

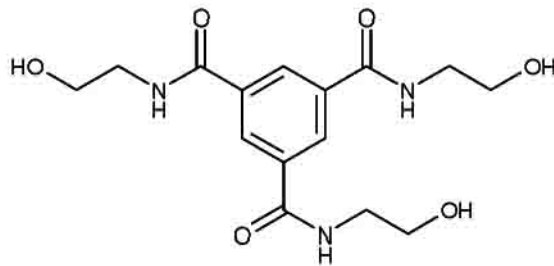
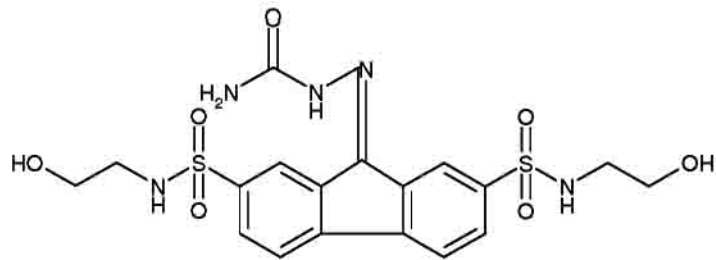


30 en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

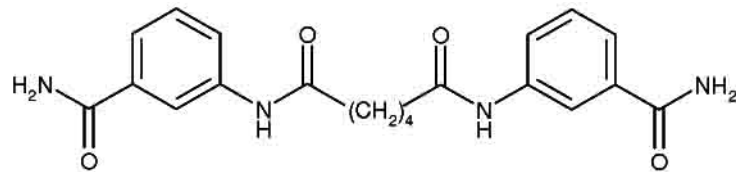
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El procedimiento de la realización 10, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

35

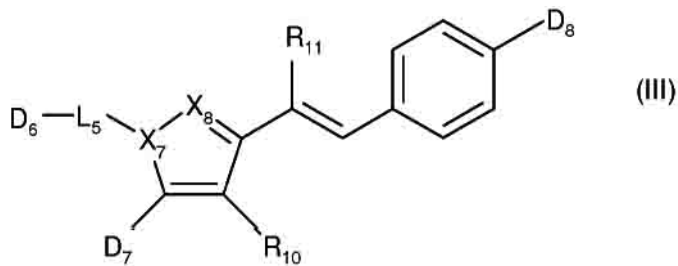


y



5

12. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (III):



10

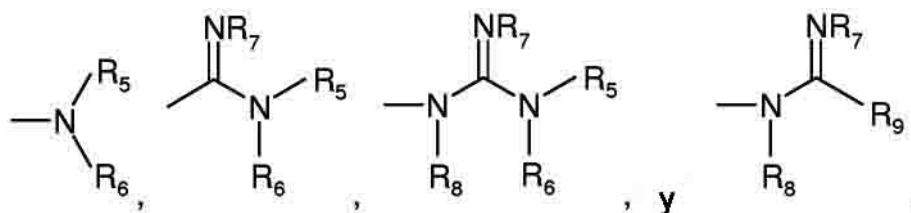
en la que:

L₅ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

15 X₇ y X₈ son independientemente N o CH;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, y ciano;

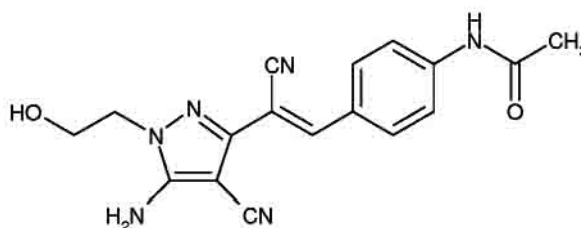
20 D₆, D₇ y D₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxiacarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



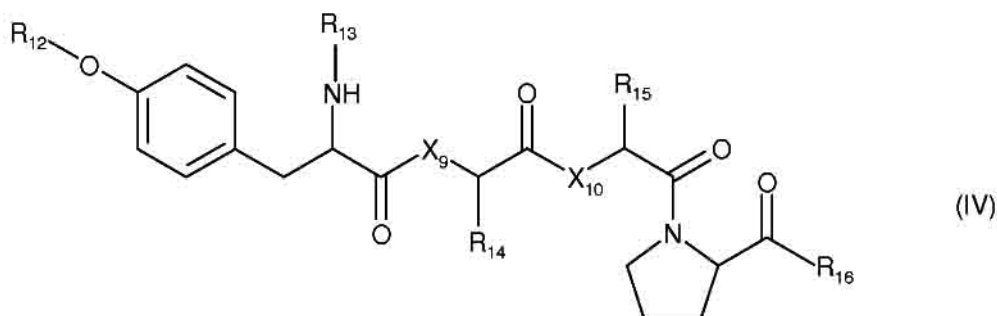
en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

13. El procedimiento de la realización 12, en el que el compuesto es



10 14. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (IV):



en la que:

15

X₉ y X₁₀ son independientemente CH₂ o NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo, acilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

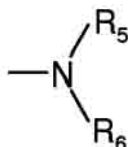
20

R₁₃ se selecciona de H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquilo sustituido y aralquilo; y

25

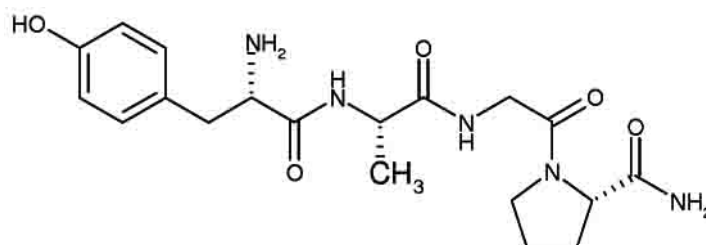
R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcóxilo, arilóxilo, aralcoxilo, y



30 en el que R₅ y R₆ son H, alquilo, aralquilo, o arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El procedimiento de la realización 14, en el que el compuesto es

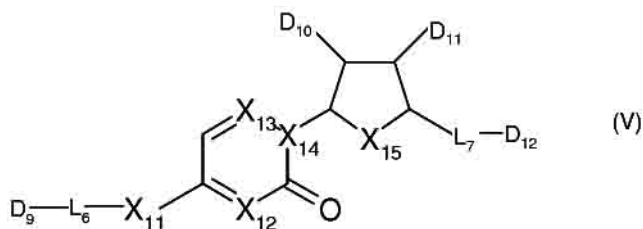


5

o un estereoisómero del mismo.

16. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (V):

10



en la que:

15 L₆ y L₇ están independientemente presentes o ausentes, y si están presentes son alqueno C₁-C₅;

X₁₁ es O, S, CH₂ o NR₁₇, en el que R₁₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

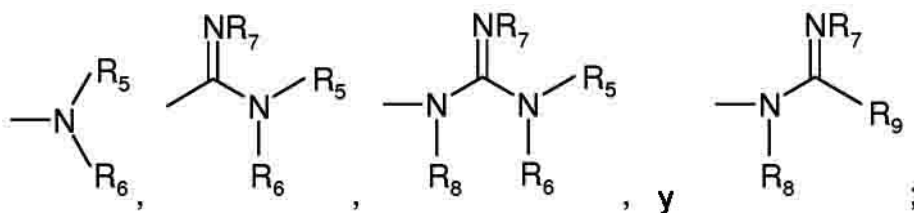
X₁₂, X₁₃ y X₁₄ son independientemente CH o N;

20

X₁₅ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₈, en el que R₁₈ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

D₉, D₁₀, D₁₁ y D₁₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, aciloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

25



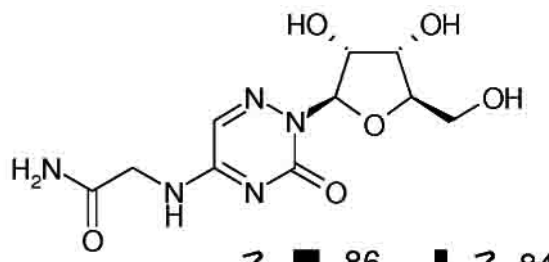
y

30

R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

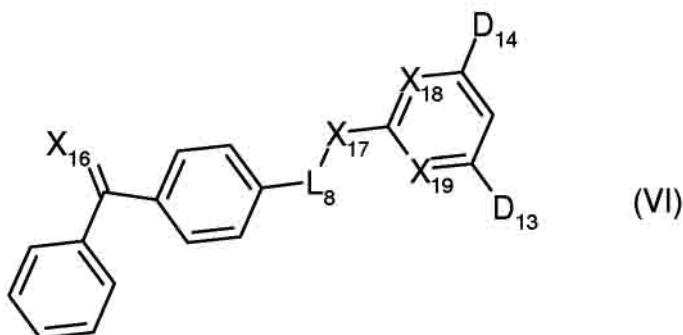
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 17. El procedimiento de la realización 16, en el que el compuesto es



o un estereoisómero del mismo.

5 18. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (VI):



en la que:

10

L₈ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₉, en el que R₁₉ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

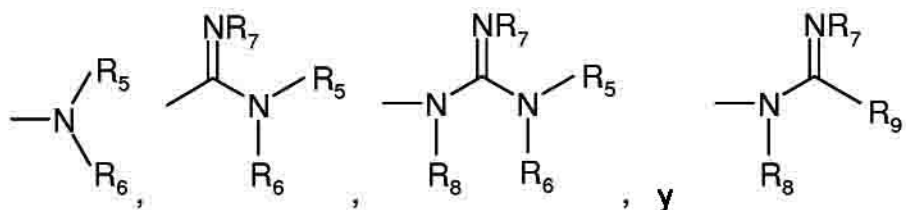
15

X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en O, S, CH₂ y NR₂₀, en el que R₂₀ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

X₁₈ y X₁₉ se seleccionan independientemente de N y CH; y

20

D₁₃ y D₁₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

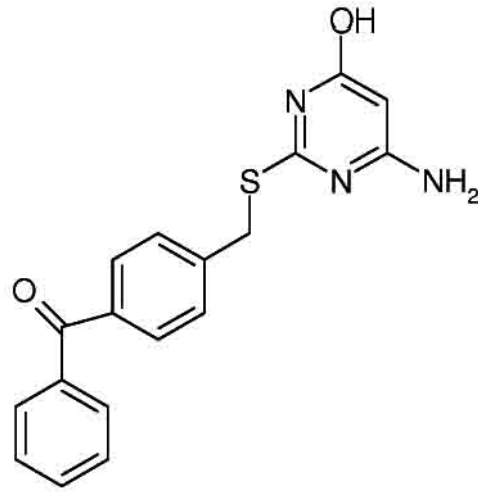


25 en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

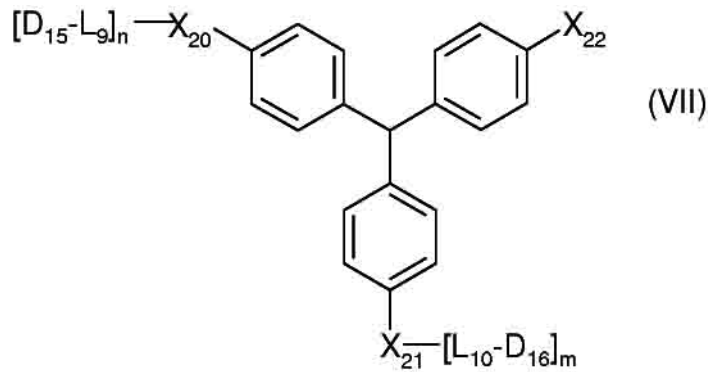
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

19. El procedimiento de la realización 18, en el que el compuesto es



20. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (VII):



5

en la que:

m y n son independientemente 1 o 2;

10

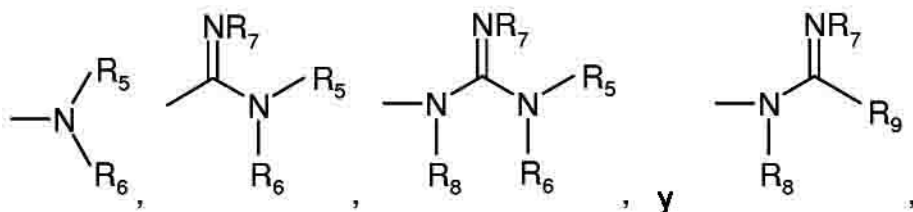
cada L₉ y L₁₀ puede estar presente o ausente, y cuando está presente es alquileno C₁-C₅;

X₂₀ y X₂₁ se seleccionan independientemente de CH, CH₂, N, y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

15

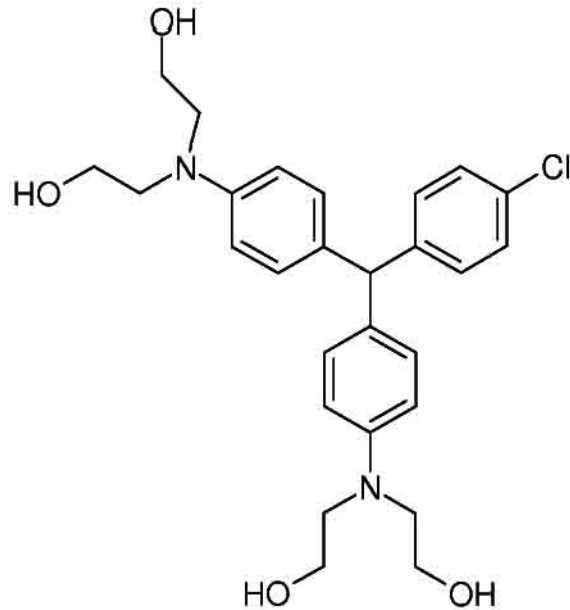
X₂₂ se selecciona de H y halógeno; y

cada D₁₅ y cada D₁₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



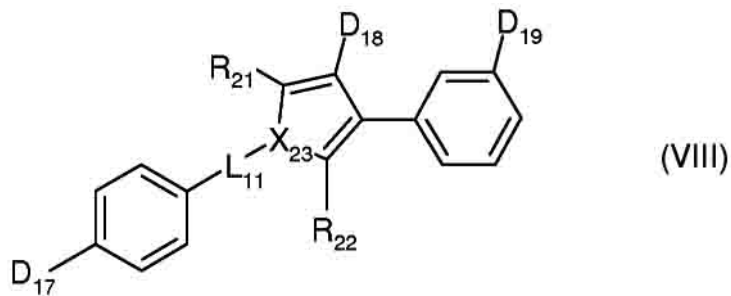
en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 21. El procedimiento de la realización 20, en el que el compuesto es



22. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (VIII):

10



en la que:

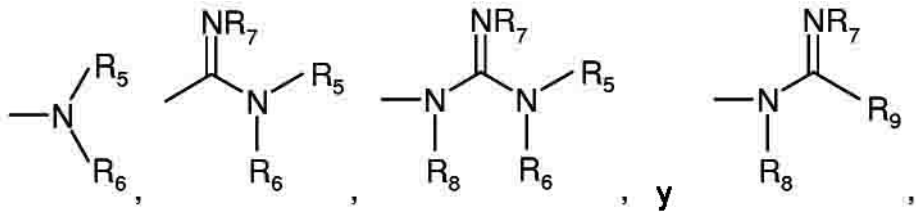
15 L₁₁ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileno C₁-C₅;

X₂₃ es N o CH;

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

20

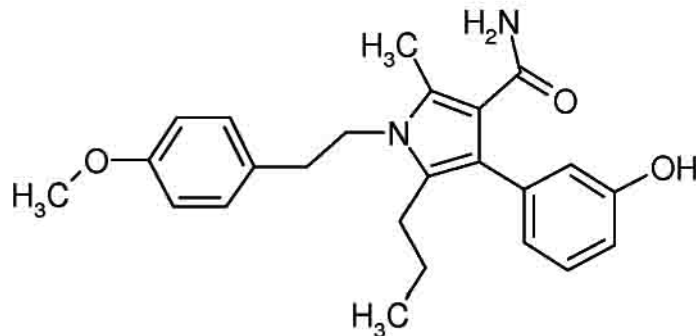
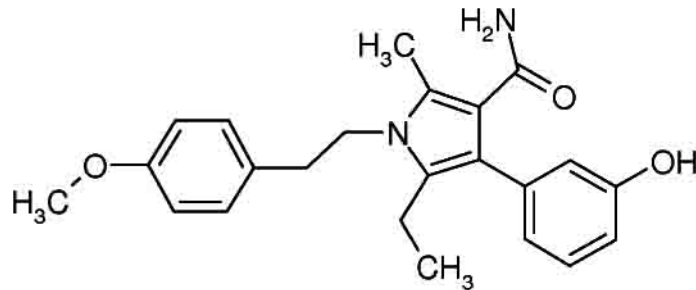
D₁₇, D₁₈ y D₁₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

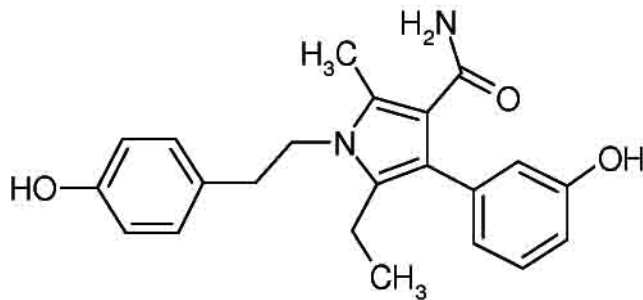
5

23. El procedimiento de la realización 22, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



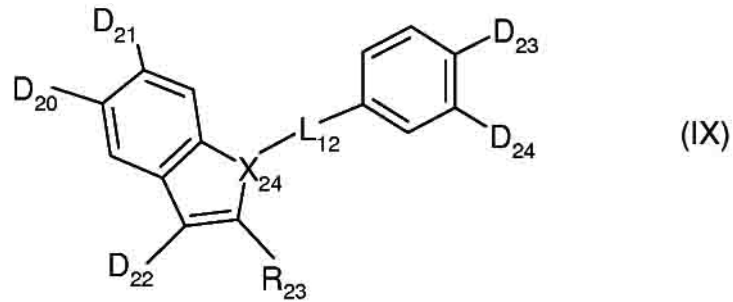
;

10 y



24. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (IX):

15



en la que:

5 L₁₂ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₄ es N o CH;

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

10

D₂₀, D₂₁, D₂₂, D₂₃ y D₂₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



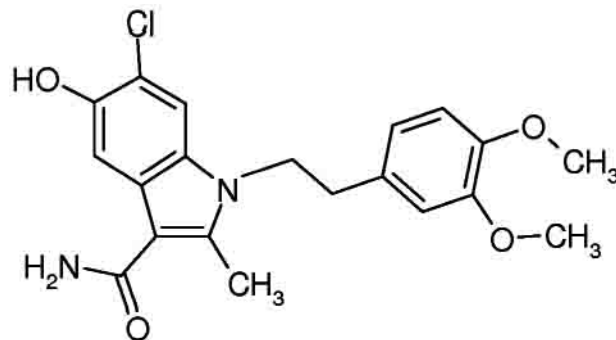
15

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

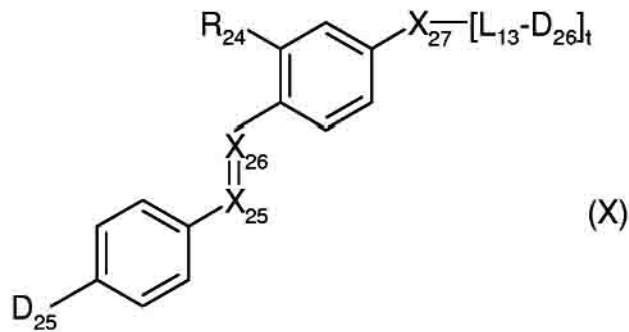
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

25. El procedimiento de la realización 24, en el que el compuesto es



25 26. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (X):



en la que:

5 t es 1 o 2;

cada L₁₃ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₅ y X₂₆ se seleccionan de N y CH;

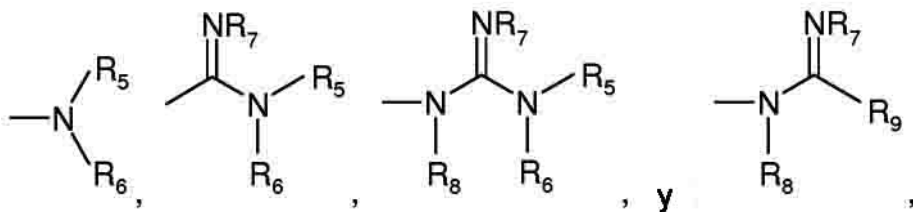
10

X₂₇ se selecciona de N, CH, CH₂ y NR₂₅, en el que R₂₅ es H o alquilo;

R₂₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

15

D₂₅ y cada D₂₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

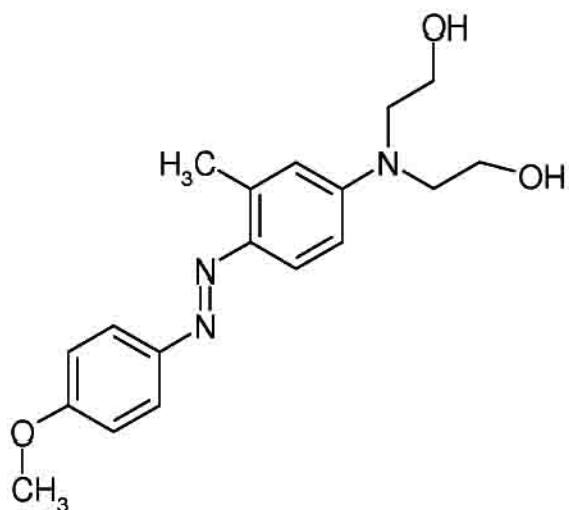


20

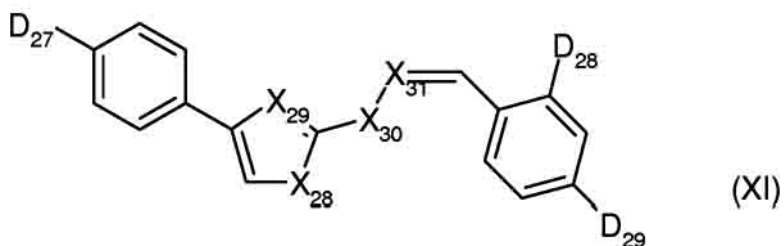
en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 27. El procedimiento de la realización 26, en el que el compuesto es



28. El procedimiento de la realización 7, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (XI):



5

en la que:

X₂₈ se selecciona de CH₂, O, S y NR₂₆, en el que R₂₆ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

10

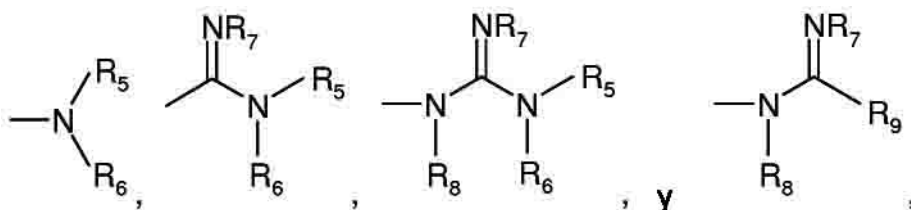
X₂₉ es N o CH;

X₃₀ es CH₂ o NR₂₇; en el que R₂₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

15 X₃₁ es N o CH; y

D₂₇, D₂₈ y D₂₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

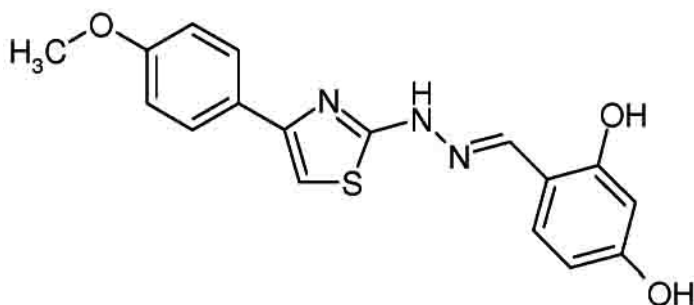
20



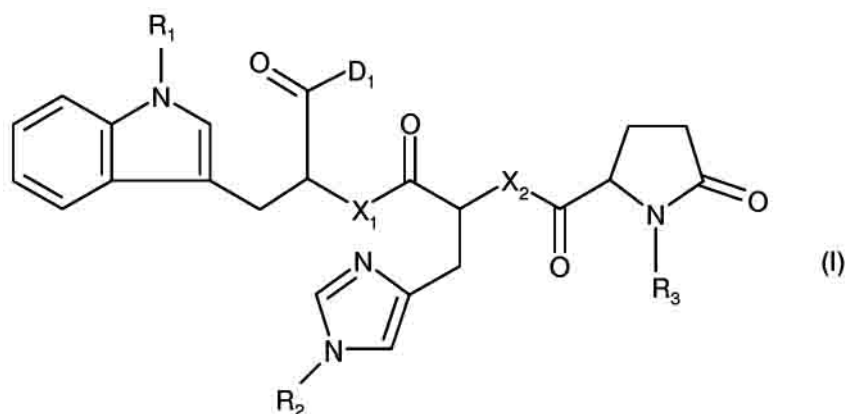
en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo, y arilo;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El procedimiento de la realización 28, en el que el compuesto es



30. El procedimiento de la realización 1, en el que el compuesto comprende un derivado de un compuesto original
5 que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB, en el que el derivado también tiene especificidad de unión y/o modulación para el receptor de TrkB.
31. El procedimiento de la realización 30, en el que el derivado presenta una mejora de al menos una de las
10 características seleccionada del grupo que consiste en potencia, selectividad, hidrofiliidad, lipofiliidad, anfipaticidad, solubilidad, biodisponibilidad, y resistencia a la degradación hepática, comparado con el compuesto original.
32. Un procedimiento para facilitar la supervivencia neuronal o de otras células, que comprende tratar una neurona u
15 otra célula que expresa TrkB con un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB.
33. El procedimiento de la realización 32, en el que el compuesto es un mimético del bucle de giro β del factor
neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).
- 20 34. El procedimiento de la realización 33, en el que el compuesto comprende un farmacóforo sustancialmente idéntico al farmacóforo ilustrado en la figura 1.
35. El procedimiento de la realización 33, en el que el compuesto es una molécula pequeña.
- 25 36. El procedimiento de la realización 33, en el que el bucle de giro β del BDNF es el bucle 2.
37. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (I):

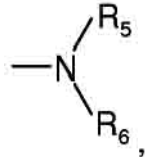


30 en la que:

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo,
35 alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de CH₂ y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

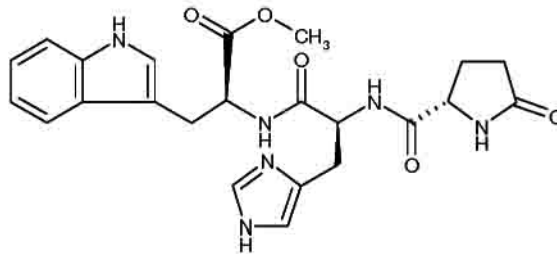
D₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y



en el que R₅ y R₆ son H, alquilo, aralquilo o arilo;

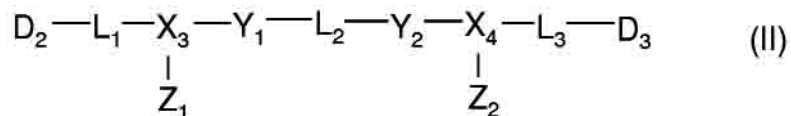
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El procedimiento de la realización 37, en el que el compuesto tiene la estructura:



15 o un estereoisómero del mismo.

39. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II):

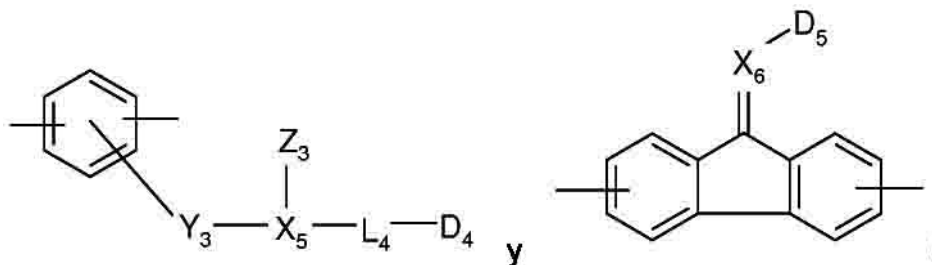


20

en la que:

L₁ y L₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquileno C₁-C₅, arileno, aralquileno y arileno sustituido;

L₂ se selecciona del grupo que consiste en alquileno C₁-C₅, arileno, aralquileno, substituted arileno,



30

L₄ es alquileno C₁-C₅;

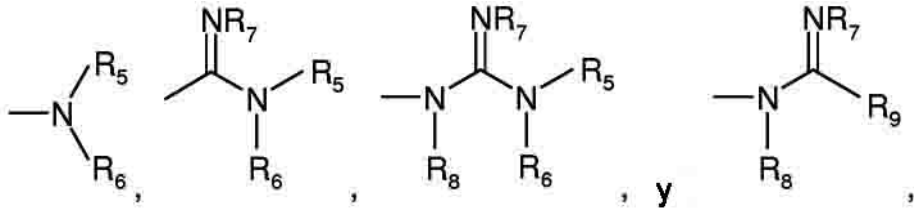
Z₁, Z₂ y Z₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo y aralquilo;

X₃, X₄, X₅ y X₆ son independientemente N o CH;

Y₁, Y₂ e Y₃ son independientemente carbonilo, sulfonilo o metileno; y

5

D₂, D₃, D₄ y D₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno, hidroxilo, mercapto, mercaptoalquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, aciloxilo, carboxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

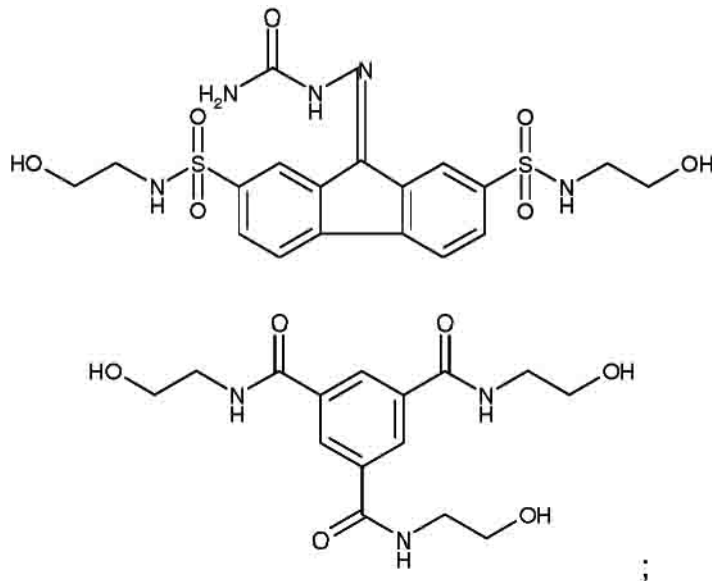


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

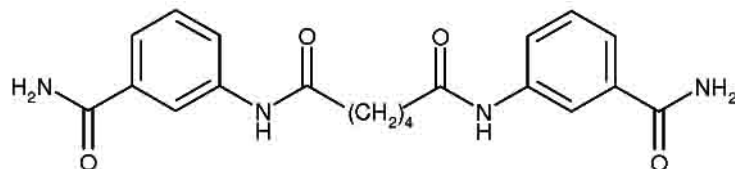
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

40. El procedimiento de la realización 39, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

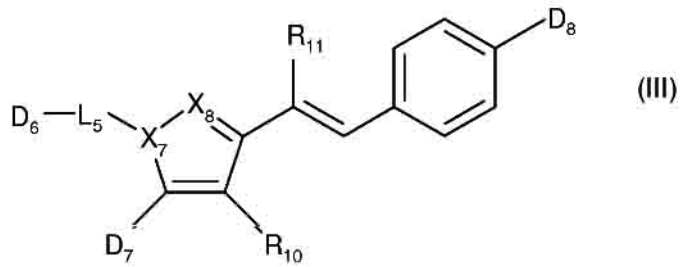


20 y



41. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (III):

25



en la que:

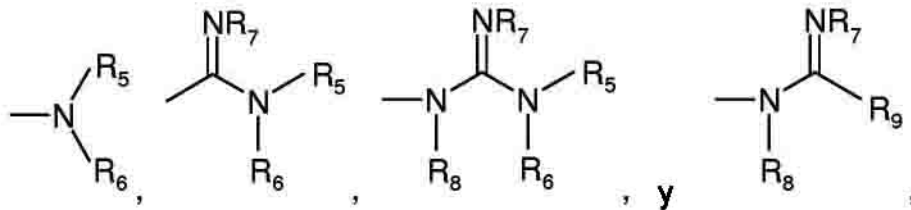
5 L₅ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₇ y X₈ son independientemente N o CH;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, y ciano;

10

D₆, D₇ y D₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



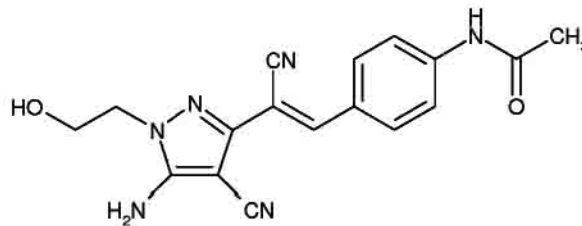
15

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

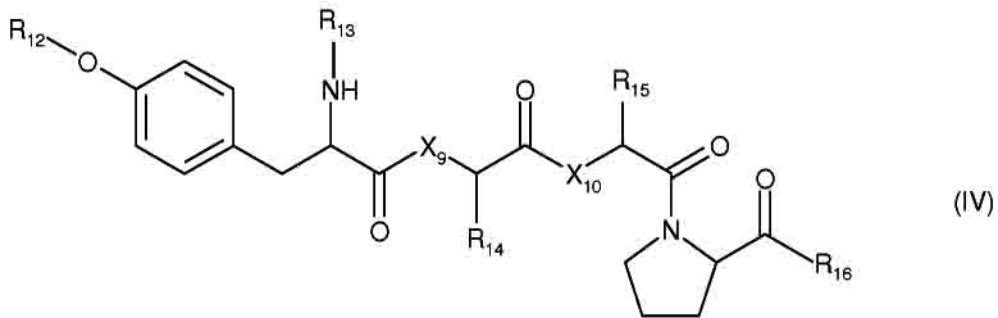
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

42. El procedimiento de la realización 41, en el que el compuesto es

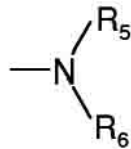


25 43. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (IV):



en la que:

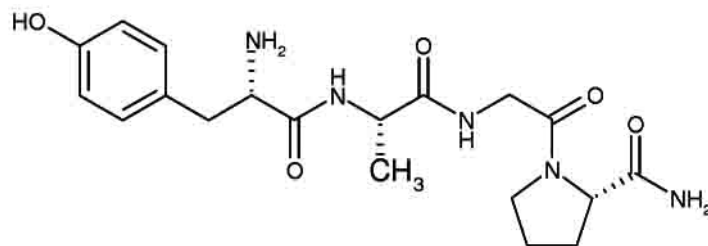
- 5 X_9 y X_{10} son independientemente CH_2 o NR_4 , en el que R_4 se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;
- R_{12} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo, acilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;
- 10 R_{13} se selecciona de H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;
- R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquilo sustituido y aralquilo; y
- 15 R_{16} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y



en el que R_5 y R_6 son H, alquilo, aralquilo, o arilo;

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

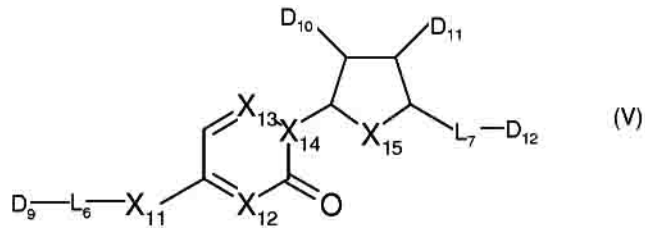
44. El procedimiento de la realización 43, en el que el compuesto es



- 25 o un estereoisómero del mismo.

45. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (V):

30



en la que:

5 L₆ y L₇ están independientemente presentes o ausentes, y si están presentes son alquileo C₁-C₅;

X₁₁ es O, S, CH₂ o NR₁₇, en el que R₁₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

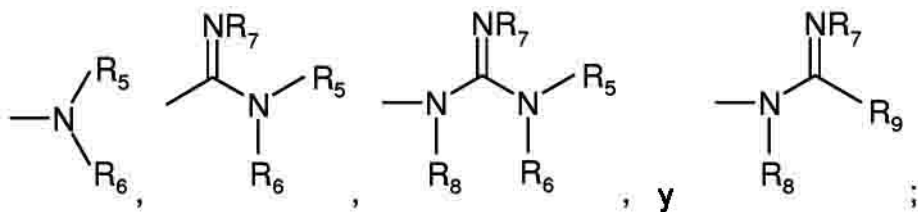
X₁₂, X₁₃ y X₁₄ son independientemente CH o N;

10

X₁₅ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₈, en el que R₁₈ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

D₉, D₁₀, D₁₁ y D₁₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, aciloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo,

15 aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

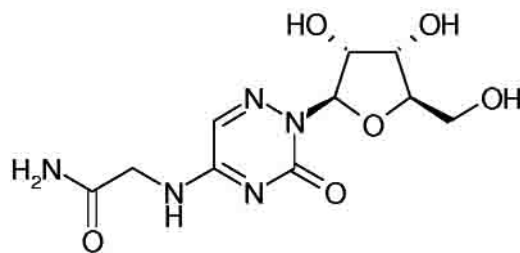


y R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El procedimiento de la realización 45, en el que el compuesto es

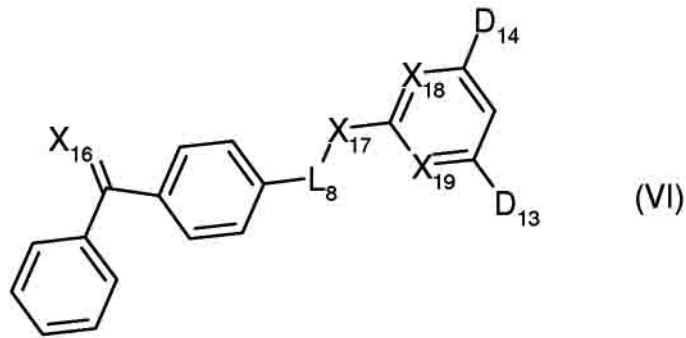


25

o un estereoisómero del mismo.

47. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (VI):

30



en la que:

5 L₈ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileno C₁-C₅;

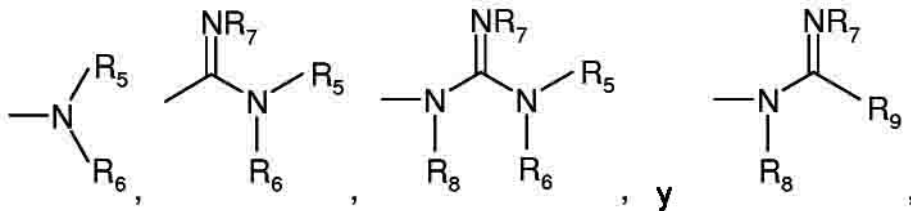
X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₉, en el que R₁₉ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;
 X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en O, S, CH₂ y NR₂₀, en el que R₂₀ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

10

X₁₈ y X₁₉ se seleccionan independientemente de N y CH; y

D₁₃ y D₁₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo,

15 acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

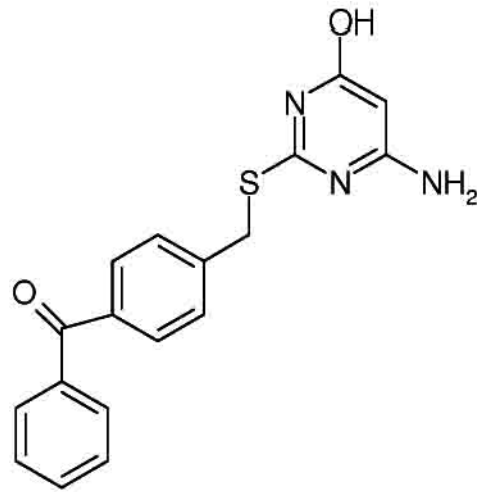


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

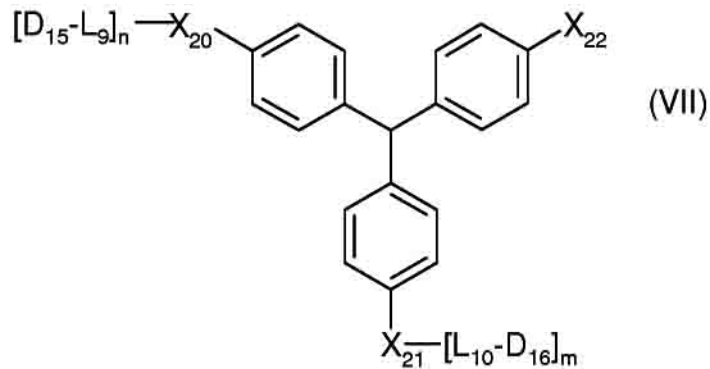
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El procedimiento de la realización 47, en el que el compuesto es



49. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (VII):



5

en la que:

m y n son independientemente 1 o 2;

10

cada L₉ y L₁₀ puede estar presente o ausente, y cuando está presente es alqueno C₁₋₅;

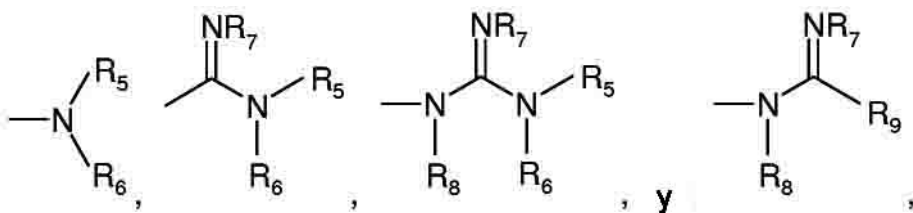
X₂₀ y X₂₁ se seleccionan independientemente de CH, CH₂, N, y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

15

X₂₂ se selecciona de H y halógeno; y

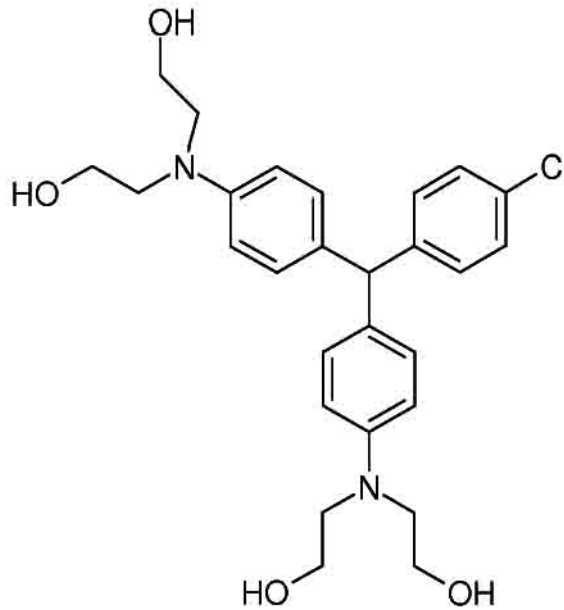
cada D₁₅ y cada D₁₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloicarbonilo, ariloicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

20

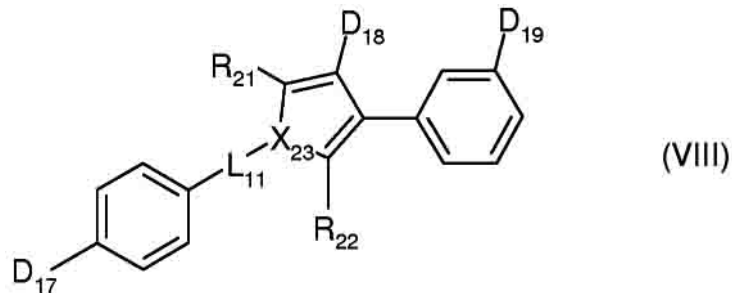


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 50. El procedimiento de la realización 49, en el que el compuesto es



10 51. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (VIII):



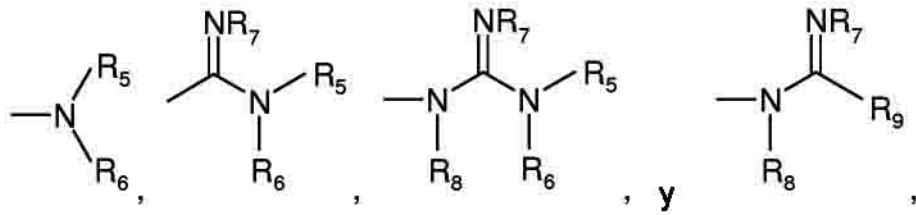
en la que:

15 L₁₁ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₃ es N o CH;

20 R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

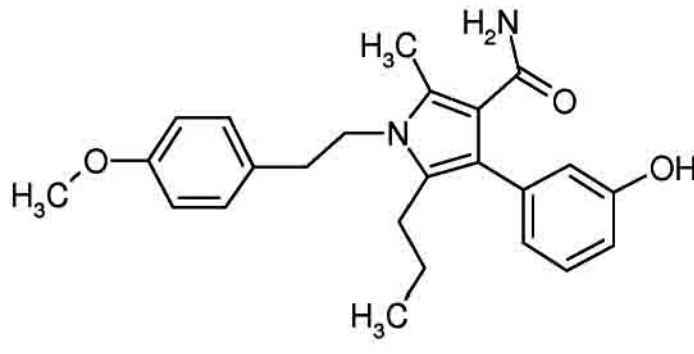
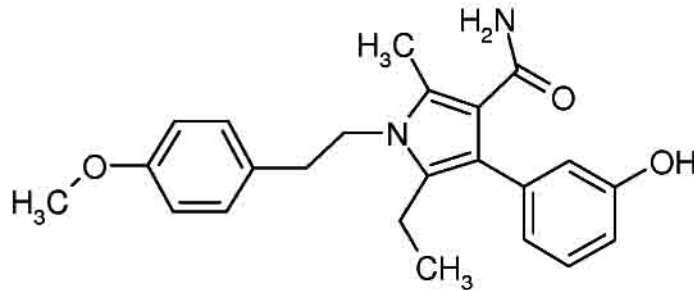
D₁₇, D₁₈ y D₁₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



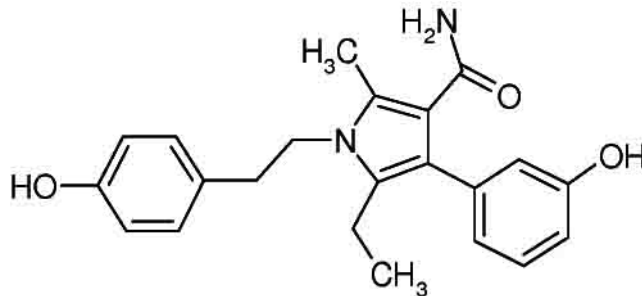
en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

52. El procedimiento de la realización 51, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

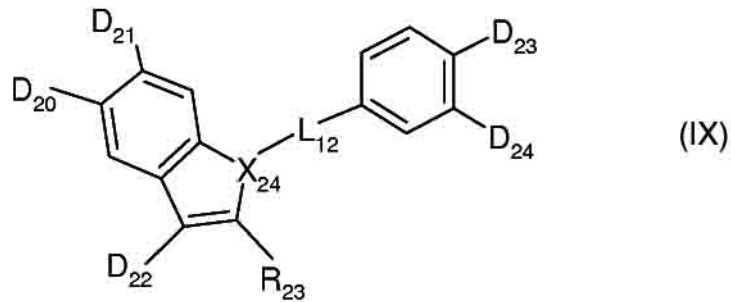


10 y



53. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (IX):

15



en la que:

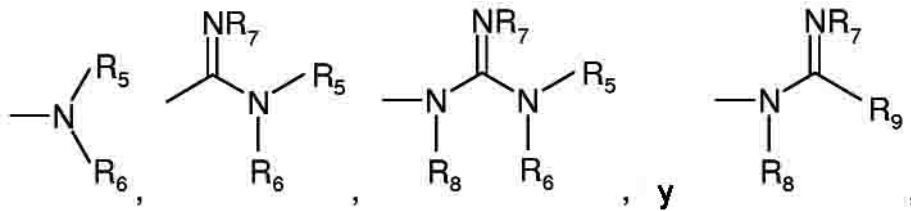
5 L₁₂ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₄ es N o CH;

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

10

D₂₀, D₂₁, D₂₂, D₂₃ y D₂₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

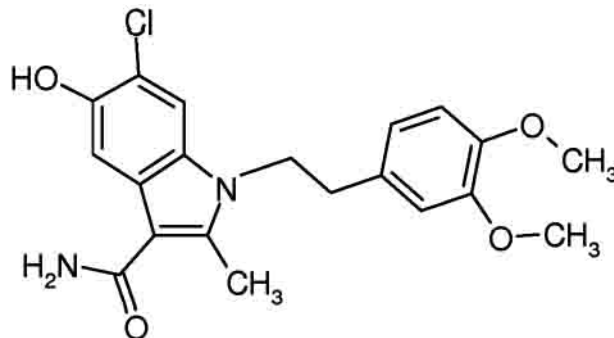


en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

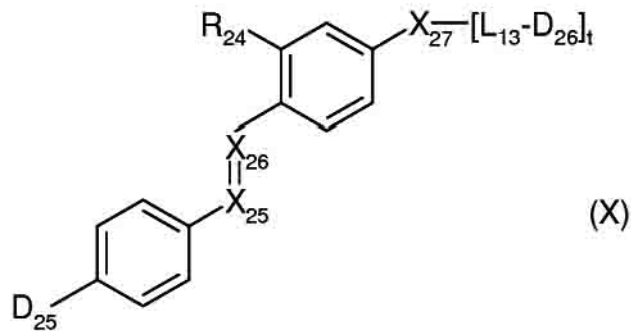
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

54. El procedimiento de la realización 53, en el que el compuesto es



25 55. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (X):



en la que:

5 t es 1 o 2;

cada L₁₃ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₅ y X₂₆ se seleccionan de N y CH;

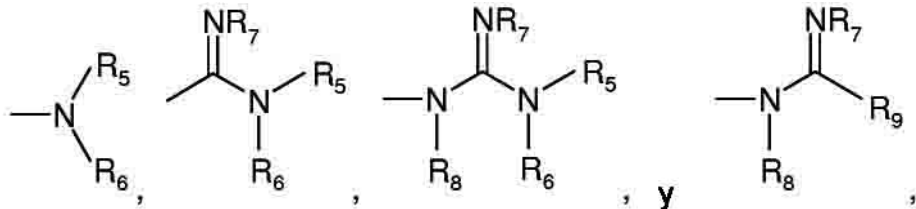
10

X₂₇ se selecciona de N, CH, CH₂ y NR₂₅, en el que R₂₅ es H o alquilo;

R₂₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

15

D₂₅ y cada D₂₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



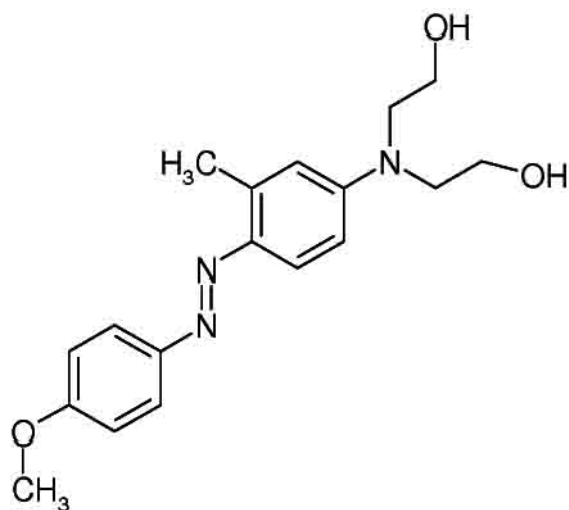
20

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

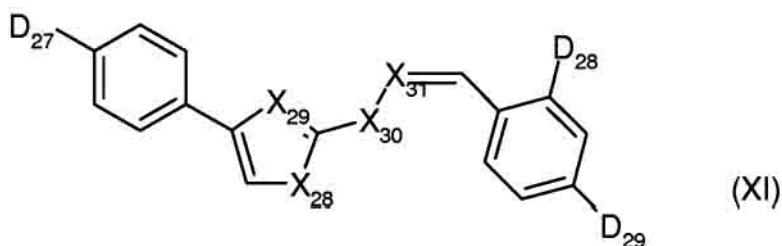
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

56. El procedimiento de la realización 55, en el que el compuesto es



57. El procedimiento de la realización 36, en el que el compuesto tiene una estructura de fórmula (XI):



5

en la que:

X_{28} se selecciona de CH_2 , O, S y NR_{26} , en el que R_{26} se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

10

X_{29} es N o CH;

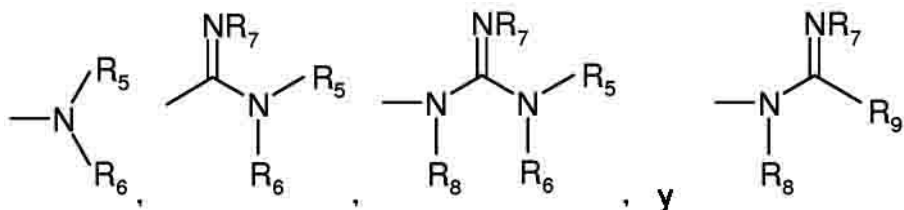
X_{30} es CH_2 o NR_{27} ; en el que R_{27} se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

15

X_{31} es N o CH; y

D_{27} , D_{28} y D_{29} se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloicarbonylo, ariloicarbonylo, aralcoxicarbonylo, acilamino, carbamoilo, alquilocarbamoilo, dialquilocarbamoilo,

20



en los que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo, y arilo;

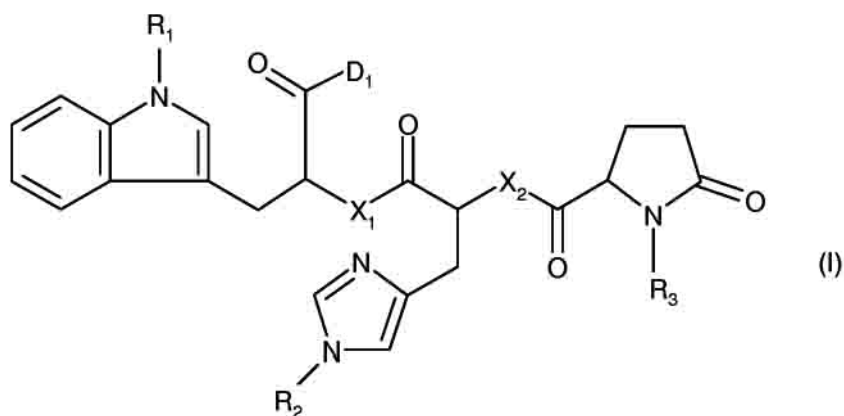
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. El procedimiento de la realización 57, en el que el compuesto es



59. El procedimiento de la realización 32, en el que el compuesto comprende un derivado de un compuesto original
 5 que tiene especificidad de unión y/o modulación para una molécula del receptor TrkB, en el que el derivado presenta una mejora de al menos una de las características seleccionada del grupo que consiste en potencia, selectividad, hidrofili-
 cidad, lipofili-
 cidad, anfipaticidad, solubilidad, biodisponibilidad, y resistencia a la degradación hepática, comparado con el compuesto original.
- 10 60. El procedimiento de la realización 59, en el que el derivado se selecciona de un derivado que tiene especificidad de unión y/o modulación para el receptor TrkB y un derivado que se transforma in vivo para tener especificidad de unión y/o modulación para el receptor TrkB.
61. El procedimiento de la realización 32, en el que el tratamiento se hace in vitro.
- 15 62. El procedimiento de la realización 61, en el que la célula es un citoblasto.
63. El procedimiento de la realización 62, en el que el tratamiento comprende además mantener el citoblasto en un estado indiferenciado e inducir la diferenciación en el citoblasto.
- 20 64. Un compuesto que tiene especificidad de unión y/o modulación para un receptor TrkB, en el que el compuesto tiene una estructura de una de las fórmulas (I-XI), en el que además la fórmula (I) tiene la estructura:

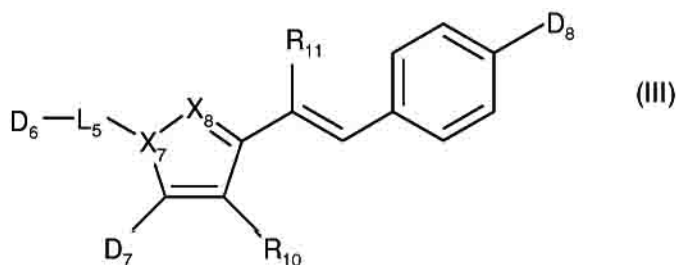


25 en la que:

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

30 X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de CH₂ y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

D₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y



en la que:

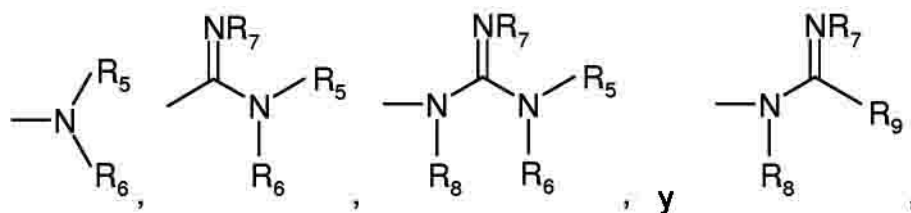
5 L₅ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₇ y X₈ son independientemente N o CH;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, y ciano;

10

D₆, D₇ y D₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

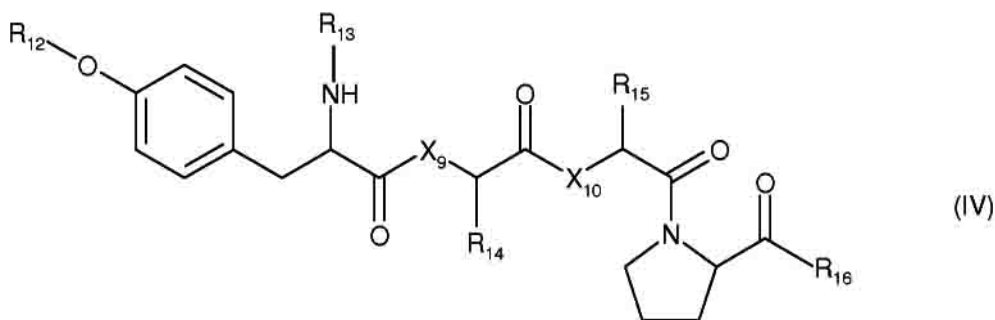


15

en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

la fórmula (IV) tiene la estructura:

20



en la que:

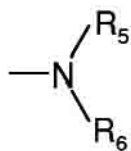
25 X₉ y X₁₀ son independientemente CH₂ o NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo, acilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

30 R₁₃ se selecciona de H, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo;

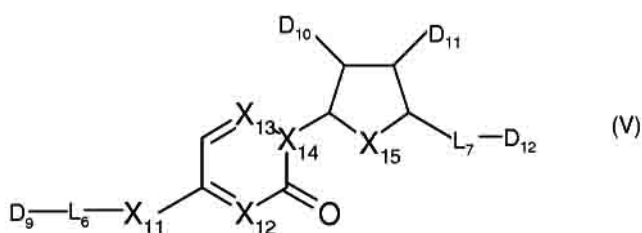
R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquilo sustituido y aralquilo; y

R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, y



5 en el que R₅ y R₆ son H, alquilo, aralquilo, o arilo;

la fórmula (V) tiene la estructura:



10

en la que:

L₆ y L₇ están independientemente presentes o ausentes, y si están presentes son alquilenos C₁-C₅;

15

X₁₁ es O, S, CH₂ o NR₁₇, en el que R₁₇ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

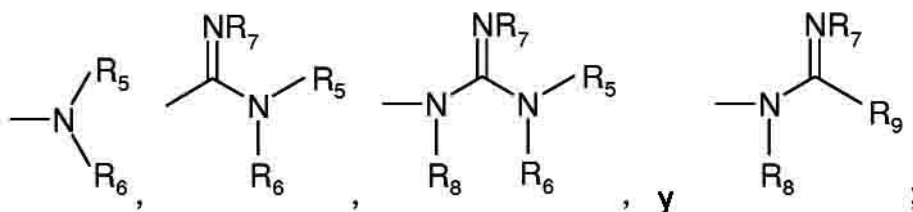
X₁₂, X₁₃ y X₁₄ son independientemente CH o N;

20

X₁₅ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₈, en el que R₁₈ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo; y

D₉, D₁₀, D₁₁ y D₁₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, aciloxilo, carboxilo, alquilocarbonilo, arilocarbonilo, aralcoxycarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

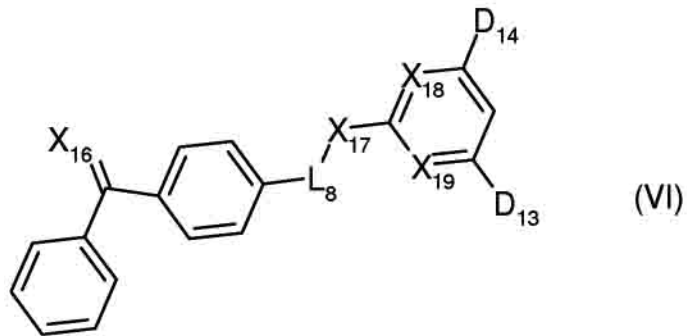
25



y

30 R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

la fórmula (VI) tiene la estructura:



en la que:

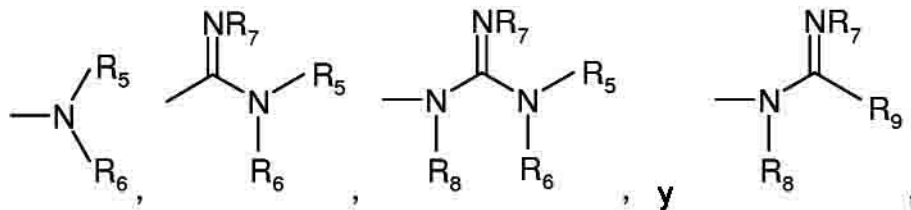
5 L₈ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileno C₁-C₅;

X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR₁₉, en el que R₁₉ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;
X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en O, S, CH₂ y NR₂₀, en el que R₂₀ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

10

X₁₈ y X₁₉ se seleccionan independientemente de N y CH; y

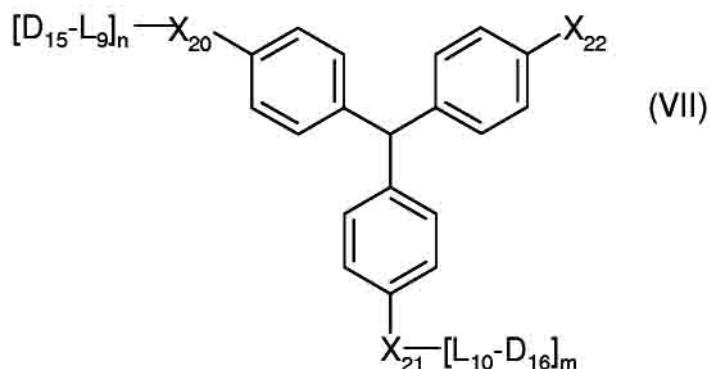
D₁₃ y D₁₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo,
15 acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

20

la fórmula (VII) tiene la estructura:



25 en la que:

m y n son independientemente 1 o 2;

cada L₉ y L₁₀ puede estar presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

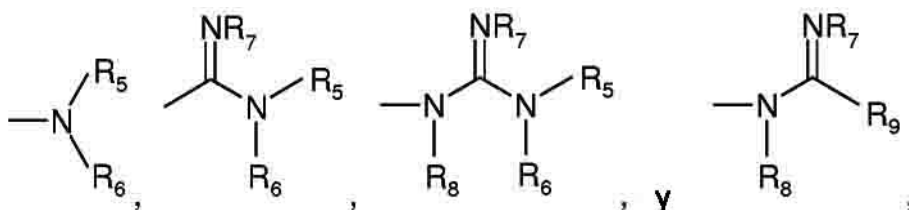
X₂₀ y X₂₁ se seleccionan independientemente de CH, CH₂, N, y NR₄, en el que R₄ se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

5

X₂₂ se selecciona de H y halógeno; y

cada D₁₅ y cada D₁₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

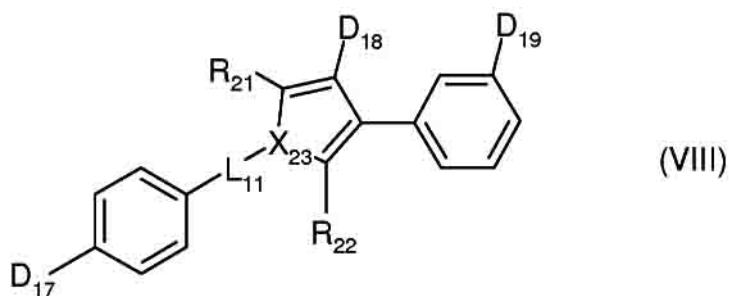
10



en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

15

la fórmula (VIII) tiene la estructura:



20 en la que:

L₁₁ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

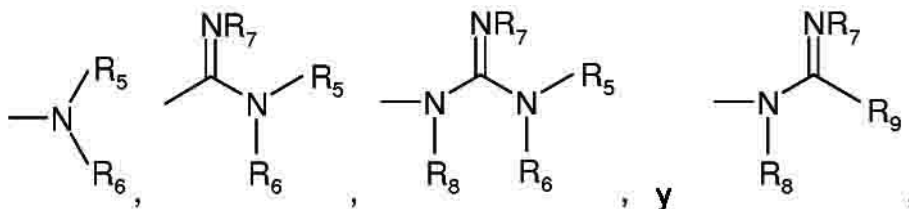
X₂₃ es N o CH;

25

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

D₁₇, D₁₈ y D₁₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

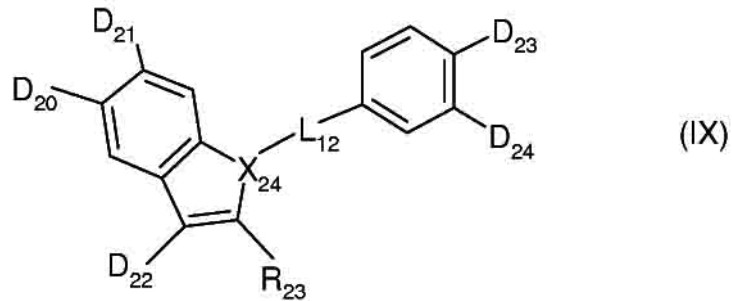
30



en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

35

la fórmula (IX) tiene la estructura:



en la que:

5

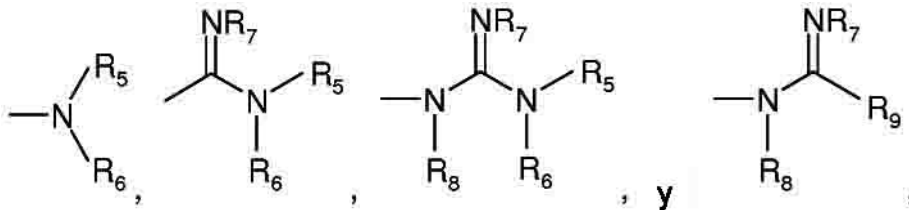
L₁₂ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

X₂₄ es N o CH;

10 R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

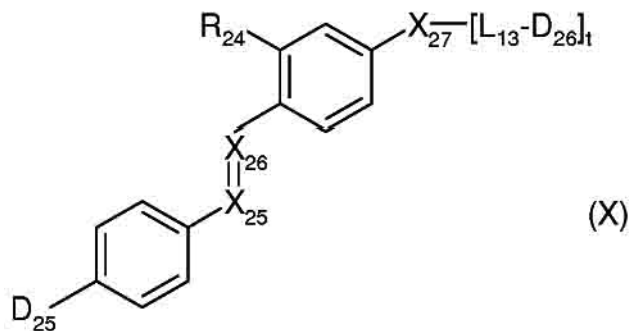
D₂₀, D₂₁, D₂₂, D₂₃ y D₂₄ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquilocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

15



en los que R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

20 la fórmula (X) tiene la estructura:



en la que:

25

t es 1 o 2;

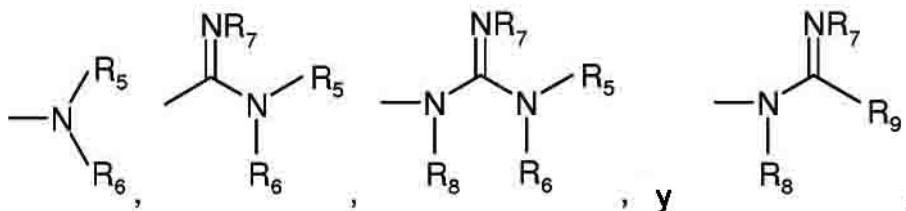
cada L₁₃ está presente o ausente, y cuando está presente es alquileo C₁-C₅;

30 X₂₅ y X₂₆ se seleccionan de N y CH;

X_{27} se selecciona de N, CH, CH_2 y NR_{25} , en el que R_{25} es H o alquilo;

R_{24} se selecciona de H, alquilo, aralquilo, arilo y halógeno; y

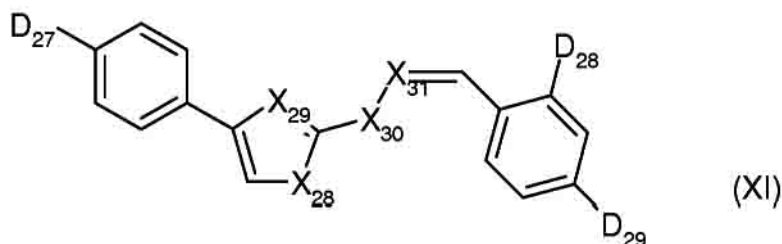
5 D_{25} y cada D_{26} se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,



10

en los que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo y arilo;

la fórmula (XI) tiene la estructura:



15

en la que:

X_{28} se selecciona de CH_2 , O, S y NR_{26} , en el que R_{26} se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

20

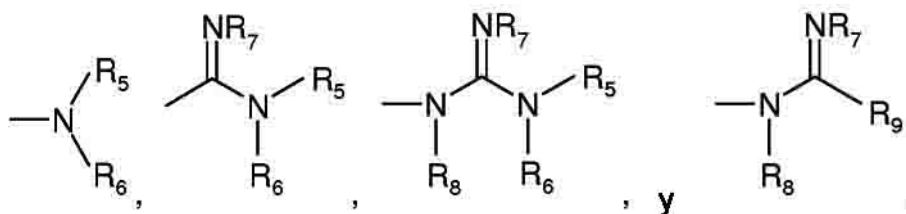
X_{29} es N o CH;

X_{30} es CH_2 o NR_{27} ; en el que R_{27} se selecciona de H, alquilo, aralquilo y arilo;

25 X_{31} es N o CH; y

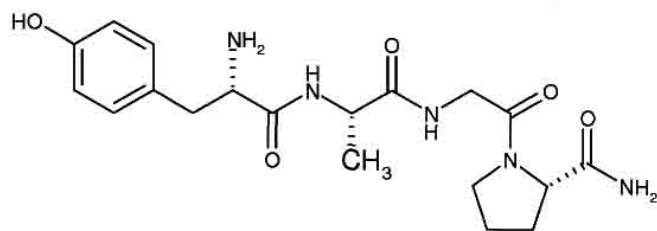
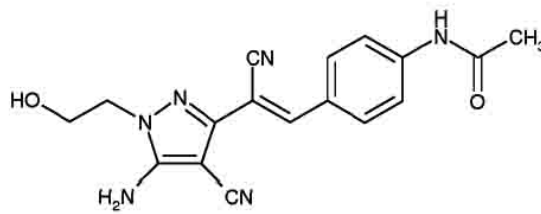
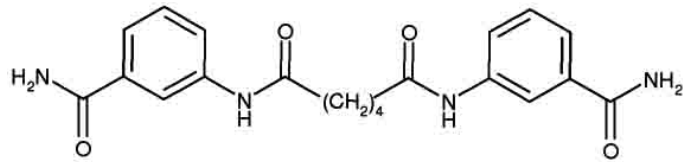
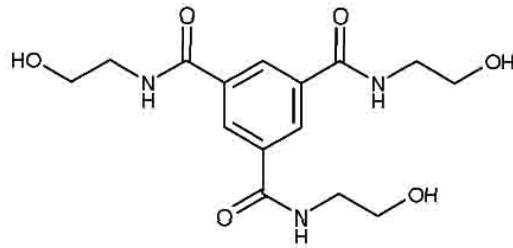
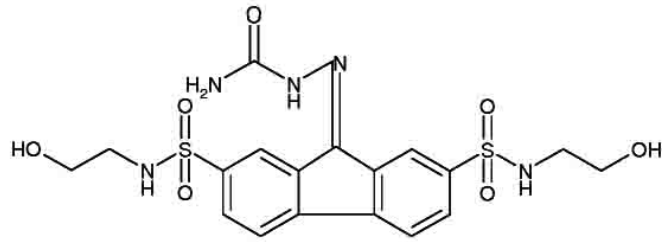
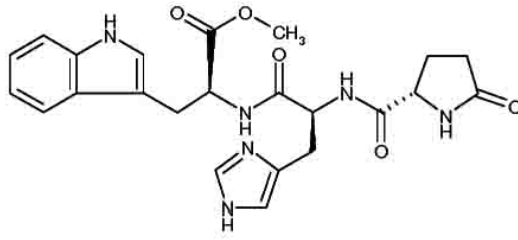
D_{27} , D_{28} y D_{29} se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo, aralquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, aralcoxilo, ariloxilo, mercapto, mercaptoalquilo, carboxilo, aciloxilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo,

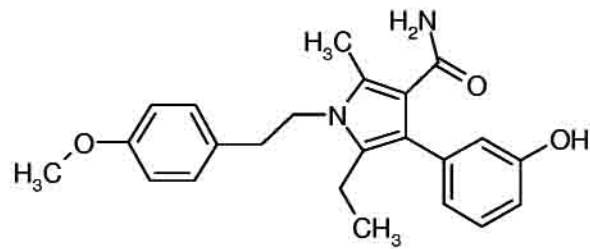
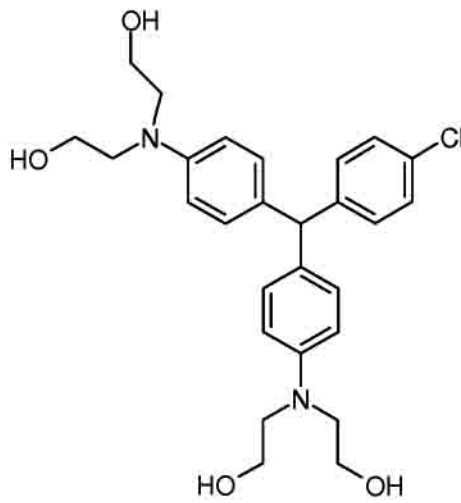
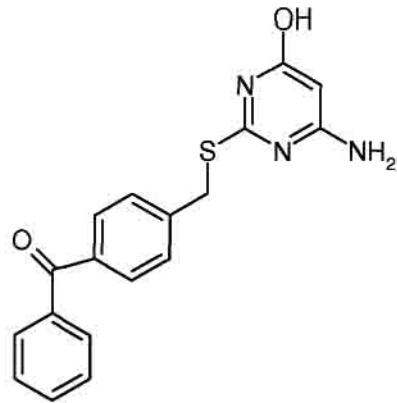
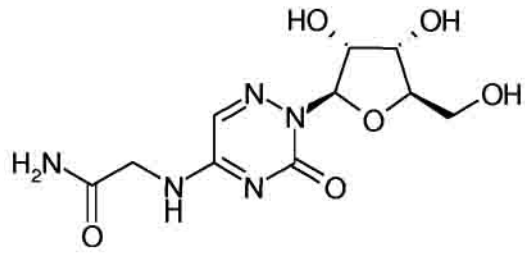
30

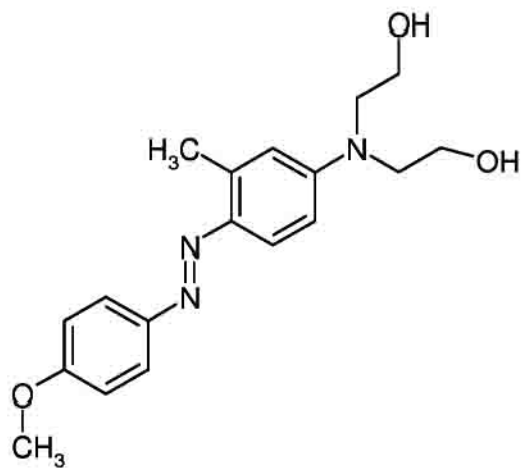
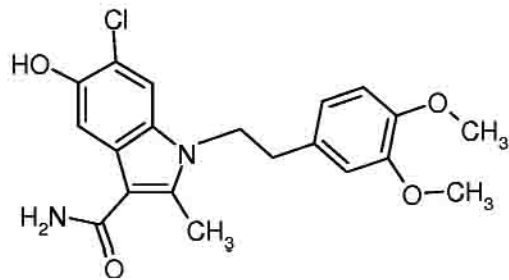
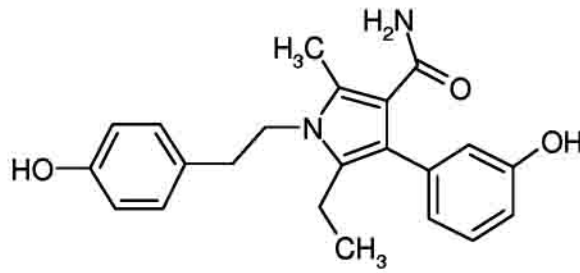
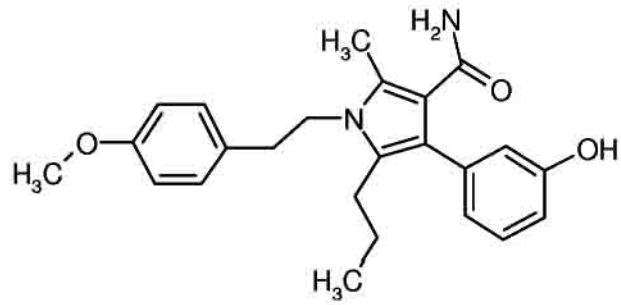


en los que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de H, alquilo, aralquilo, y arilo;

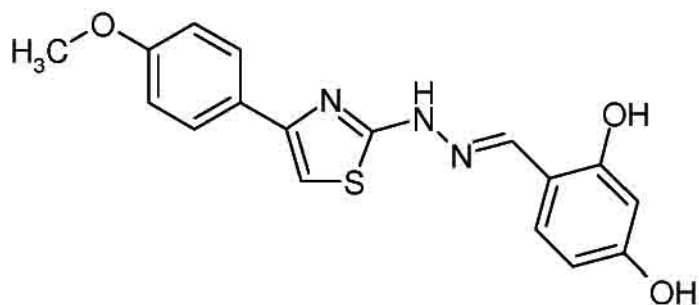
35 o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, con la condición de que el compuesto de fórmula (I-XI) no sea un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:







y



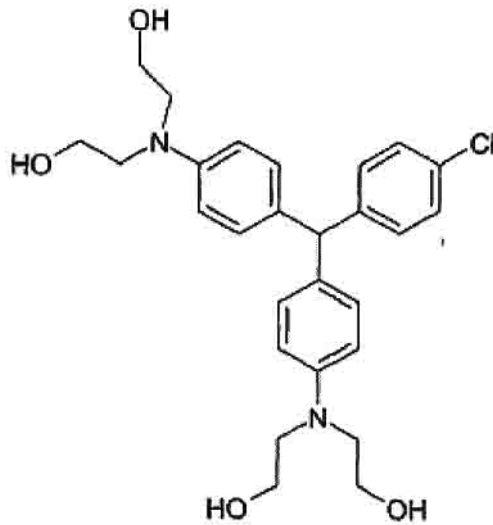
65. Un procedimiento de revestimiento de un sustrato para usar en un entorno donde está presente el receptor TrkB, comprendiendo el procedimiento revestir el sustrato con una composición que comprende una molécula que tiene 5 especificidad de unión y/o modulación por un receptor TrkB.
66. Un procedimiento de generación de imágenes de una célula que tiene un receptor TrkB, comprendiendo el procedimiento:
- 10 (a) poner en contacto la célula con un compuesto que tiene una especificidad de unión y/o modulación para un receptor TrkB, comprendiendo además el compuesto un marcador detectable; y
- (b) detectar el marcador detectable, generando así la imagen de la célula.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para usar en un procedimiento para tratar un trastorno en un sujeto que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto, tratando así el

5 trastorno, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson; y

10 en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

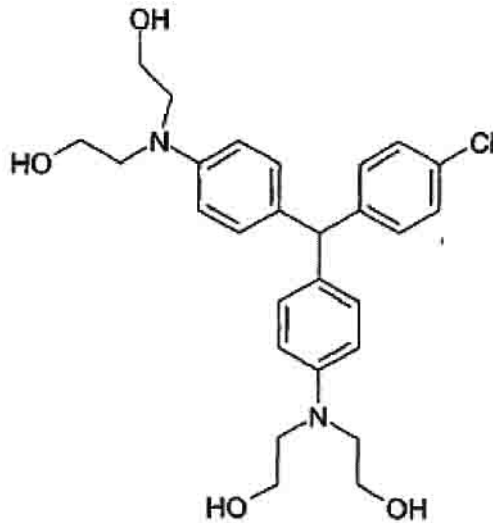
15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el sujeto es un sujeto humano.

3. Una formulación farmacéutica que comprende una forma farmacéutica unitaria de un compuesto y un

vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto es

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la formulación es para la administración
5 parenteral u oral.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en el que la formulación comprende además un
segundo principio activo.

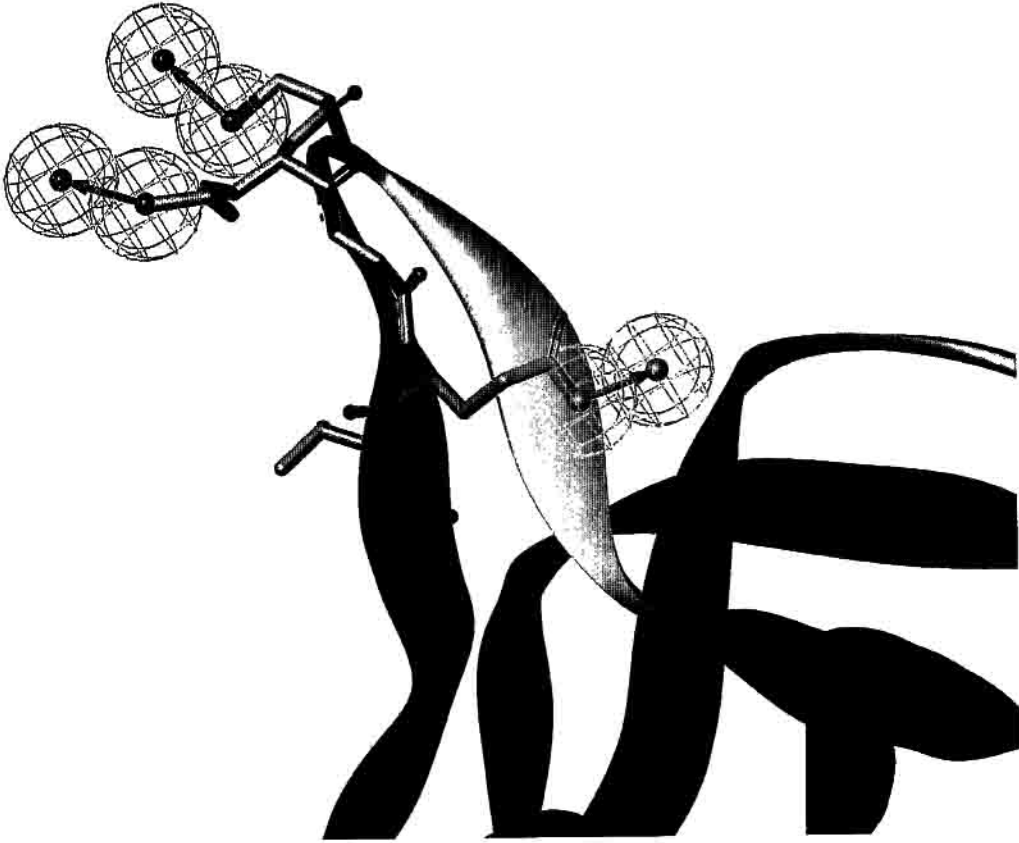


Fig. 1

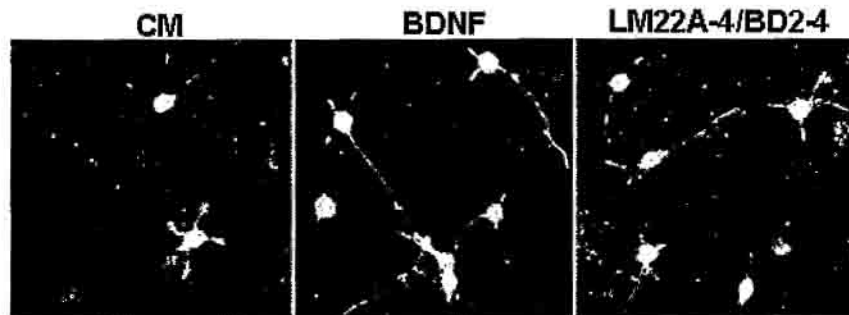


Fig. 2

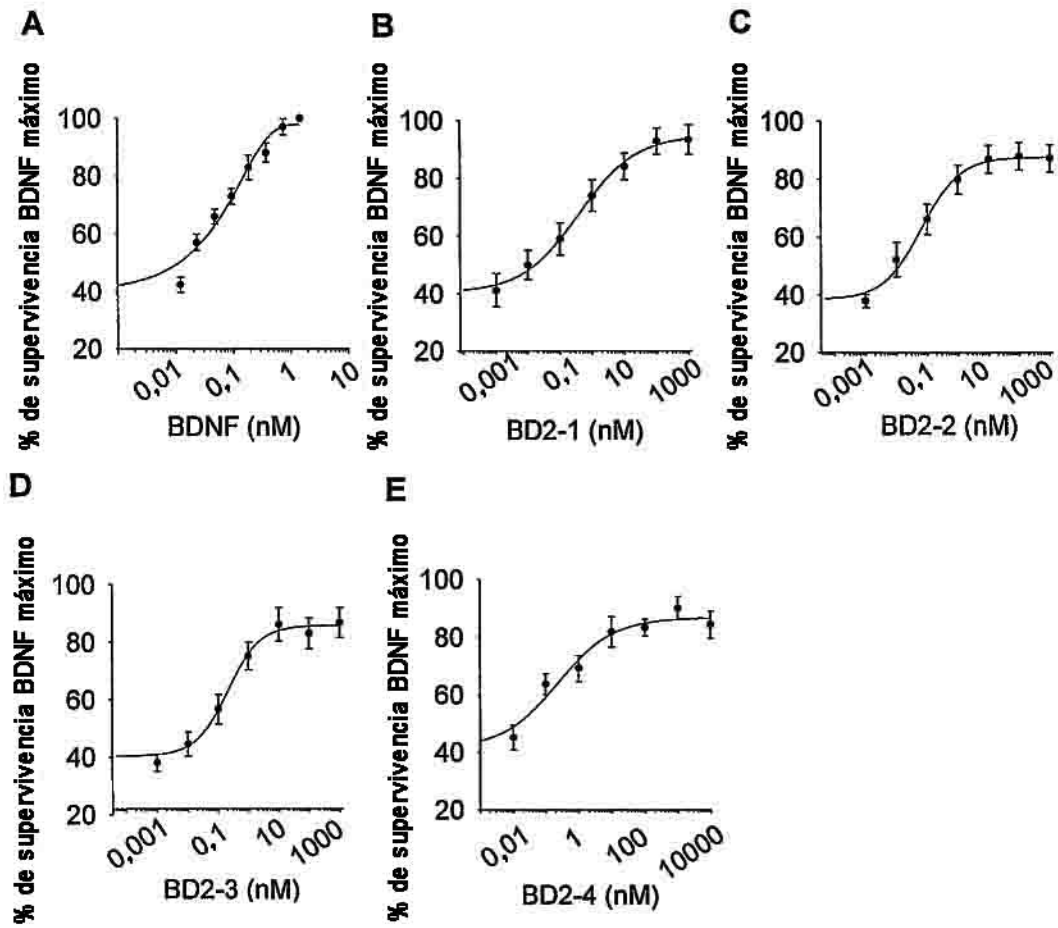


Fig. 3

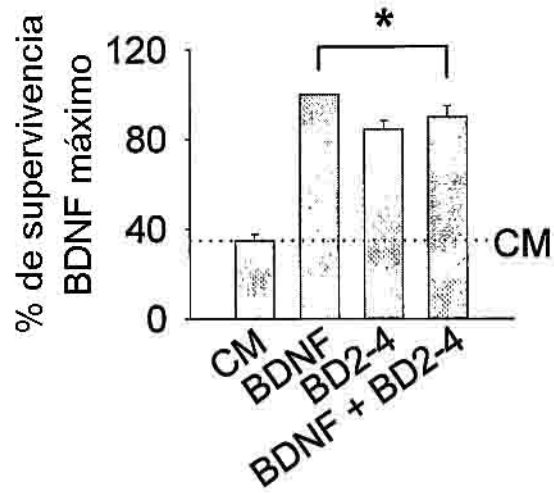


Fig. 4

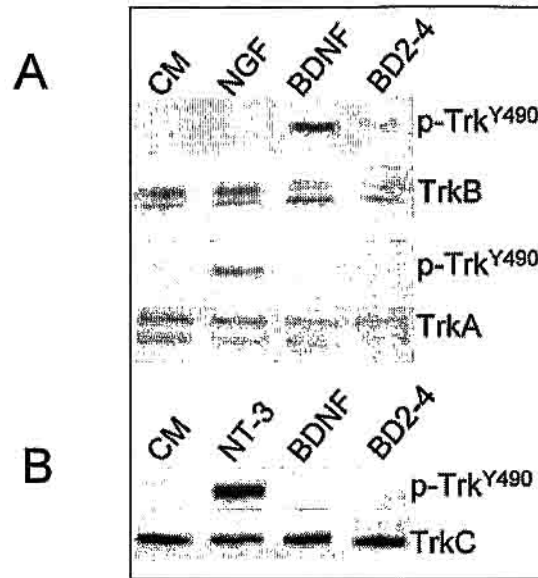


Fig. 5

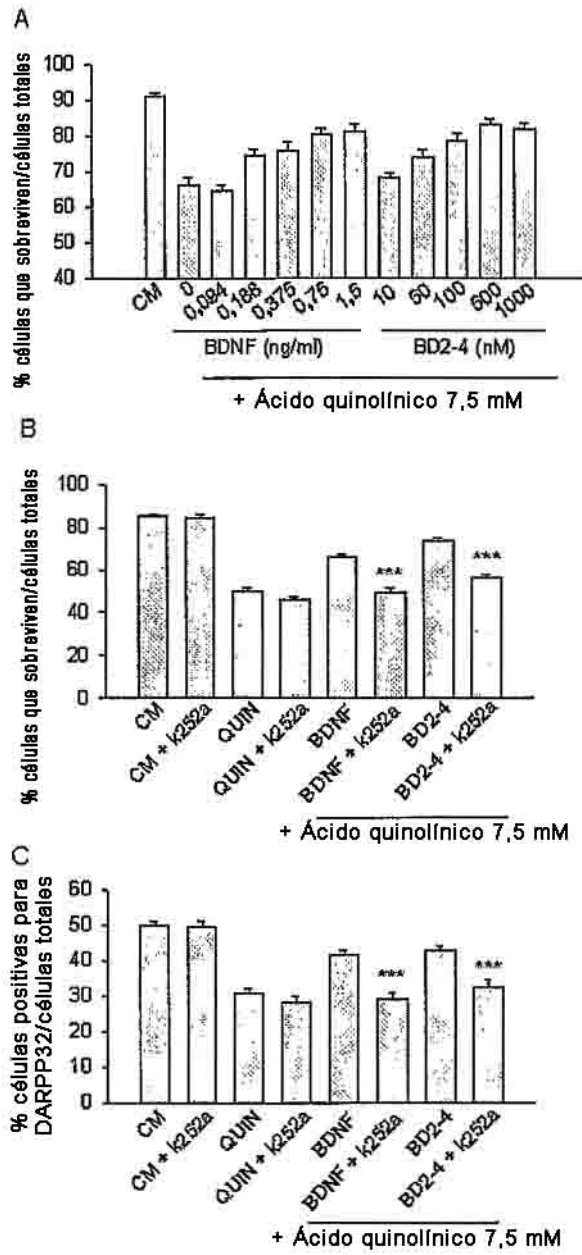


Fig. 6

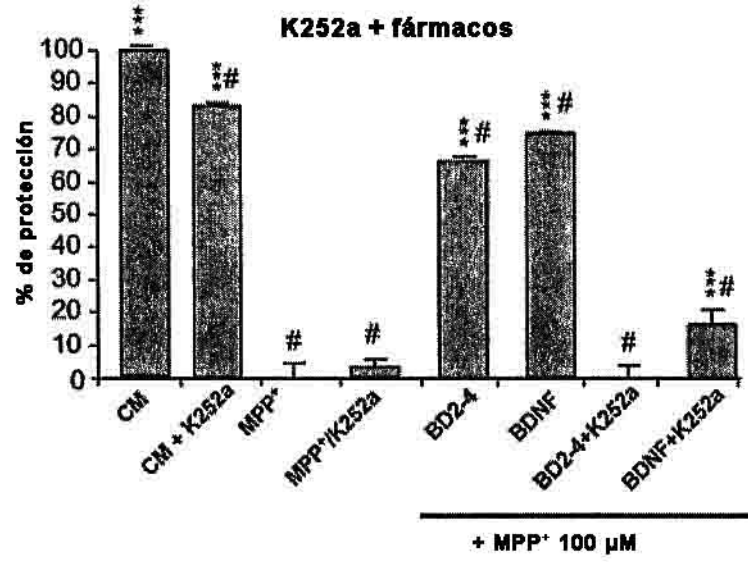


Fig. 7

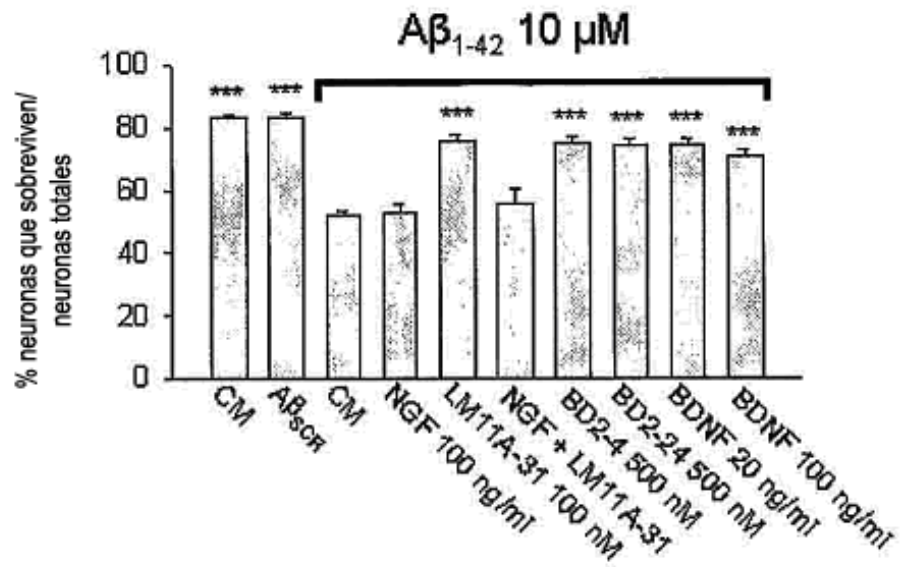


Fig. 8