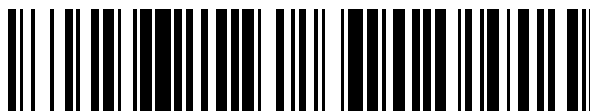


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 761**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06709910 .1**  
96 Fecha de presentación: **27.02.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1853241**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.11.2007**

54 Título: **USO DE 2-(2-NITRO-4-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-1,3-CICLOHEXANODIONA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.**

30 Prioridad:  
**28.02.2005 GB 0504103**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.02.2012**

73 Titular/es:  
**Syngenta Limited**  
**European Regional Centre Priestley Road Surrey**  
**Research Park**  
**Guildford Surrey GU2 7YH, GB**

72 Inventor/es:  
**DOE, John, Ernest;**  
**STURGESS, Nicholas, Crispinian y**  
**TRAVIS, Kim, Zachary**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 761 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

Uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

La presente invención se refiere, entre otras, al uso de un inhibidor de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Más específicamente, la invención se refiere al uso de un inhibidor de HPPD en una cantidad que es eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson. En una realización particular, el inhibidor de HPPD es 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (compuesto 2).

Las enfermedades neurodegenerativas afectan a millones de personas en todo el mundo. En particular, la enfermedad de Parkinson está aumentando en prevalencia debido al aumento de la duración de la vida. La enfermedad no se entiende muy bien, aunque un aspecto clave es el daño oxidativo, que tiene como resultado la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la región de la *substantia nigra* del cerebro y las reducciones posteriores en la dopamina estriatal. Una vez que se han reducido los niveles de dopamina estriatal en aproximadamente un 80%, se hacen patentes los síntomas del Parkinson. Dichos síntomas aumentan en gravedad según se pierden más neuronas. Hay numerosas publicaciones que proporcionan una visión general de la enfermedad. Ciertas publicaciones más recientes proporcionan una visión general de tratamientos para pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson.

Prácticamente todos los tratamientos sintomáticos de la enfermedad implican el aumento del suministro de dopamina al cerebro o la administración sistémica de agonistas de dopamina. La dopamina no puede atravesar por sí misma la barrera hematoencefálica (BHE), y el fármaco dominante usado es levodopa, el precursor inmediato de la dopamina, que puede atravesar fácilmente la BHE. El tratamiento con levodopa tiene que suplementarse con otros fármacos (por ejemplo, carbidopa) que inhiben el metabolismo de la levodopa en otras partes del cuerpo - esto reduce efectos secundarios adversos y aumenta y prolonga la concentración de levodopa en plasma. También se usan formulaciones de liberación lenta de levodopa, pero la cinética de la levodopa sigue estando lejos de ser óptima. Después de algunos años de terapia con levodopa, tiempo durante el cual se han perdido más neuronas en el paciente, se reduce la eficacia de la levodopa (lo que se conoce clínicamente como "deterioro de fin de dosis") y el margen terapéutico se reduce o desaparece. Los pacientes experimentan síntomas de Parkinson antes de que se deba administrar la siguiente dosis ("periodos de inmovilidad"), aunque la dosis no puede aumentarse sin producir efectos secundarios, principalmente discinesia. Se cree que estos efectos secundarios, en un nivel significativo, son el resultado de la rápida cinética de la levodopa, y la estimulación dopaminérgica pulsátil que produce. En la técnica se dispone de agonistas del receptor de dopamina y se están desarrollando más, pero su potencia es limitada. Dichos agonistas parecen ser de utilidad, principalmente, en las primeras etapas del tratamiento o como adyuvantes al tratamiento con levodopa. También se usan otras terapias adyuvantes al tratamiento con levodopa y se están desarrollando más.

La investigación más reciente de tratamientos pretende identificar formas para detectar la enfermedad antes de que se vuelva sintomática, y tratarla con "neuroprotectores". Si fueran completamente eficaces, prevendrían la pérdida adicional de neuronas y, de esta forma, detendrían la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la detección pre-sintomática está resultando ser extremadamente difícil. En el caso de pacientes que ya tienen síntomas, cualquier tratamiento con neuroprotectores suplementaría en lugar de reemplazar a los fármacos para tratar los síntomas. Además, en el momento actual, los neuroprotectores hasta ahora sólo producen, en el mejor de los casos, un modesto retraso en la progresión de la enfermedad, en lugar de detener la enfermedad.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar un producto farmacéutico que produjera una elevación constante de los niveles de dopamina cerebrales en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Este concepto se conoce como estimulación dopaminérgica continua. Entonces, el tratamiento sería más eficaz que los agonistas sistémicos de levodopa o dopamina y dicho tratamiento podría mantener su eficacia durante más tiempo, con menos efectos secundarios.

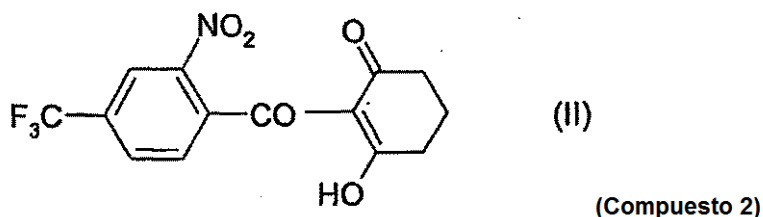
Por lo tanto, la presente invención pretende proporcionar, entre otras cosas, un producto farmacéutico para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, solucionando y/o mejorando dicho producto farmacéutico los problemas mencionados anteriormente.

Por consiguiente, la presente invención proporciona, entre otras cosas, composiciones para su uso para inhibir la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa en animales, de tal forma que se consiga un aumento en la síntesis de levodopa y/o dopamina.

De acuerdo con la presente invención se proporciona el uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (compuesto 2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

La presente invención proporciona además el uso, como se ha descrito anteriormente, en el que dicha enfermedad es la enfermedad de Parkinson.

Se apreciará que puede existir 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona en una o más formas tautoméricas, una de las mismas se muestra en fórmula (II) (es decir, compuesto 2): y dichas formas son fácilmente interconvertibles por tautomerismo ceto-enol.



Debe apreciarse que la invención incluye el uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona en cualquiera de dichas formas tautoméricas o como una mezcla de las mismas.

5 La 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona es ácida y forma fácilmente sales con una gran diversidad de bases.

Las sales particularmente adecuadas de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona, adecuadas para su uso como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de metal alcalino (tal como potasio o sodio), de metal alcalinotérreo (tal como calcio o magnesio) y de amonio, y sales con bases orgánicas que dan cationes fisiológicamente aceptables (tal como sales con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina y morfolina).

La 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona puede obtenerse por procedimientos convencionales de química orgánica ya conocidos para la producción de materiales estructuralmente análogos.

15 Por lo tanto, por ejemplo, puede obtenerse convenientemente 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona por reacción de cloruro de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoilo con ciclohexano-1,3-diona en presencia de cianhidrin acetona y una base adecuada, tal como trietilamina.

El cloruro de 2-nitro-4-trifluorometilbenzoilo de partida puede obtenerse así mismo a partir del ácido benzoico correspondiente, por ejemplo, por reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo como se describe en Reagents for Organic Synthesis, (J Wiley and Sons, 1967; editores: Fieser L. F. y Fieser M.; Vol 1, pp. 767-769) y se usa generalmente sin purificación especial.

20 De forma análoga, puede obtenerse ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico, por ejemplo, como se describe por Hauptstein y col. en J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 1051, o por uno de los procedimientos generales bien conocidos para el experto en la materia.

25 También, la presente invención proporciona adicionalmente el uso como se ha descrito anteriormente, en el que el medicamento comprende el 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto adicional que también es capaz de inhibir 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) en un animal.

También, la presente invención proporciona adicionalmente el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un agonista de dopamina.

También, la presente invención proporciona adicionalmente el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende levodopa y un inhibidor de descaboxilasa.

30 En un aspecto más de la invención, se proporciona a kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista de dopamina y un medio para la liberación del mismo en un animal.

35 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona a kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa y un medio para la liberación del mismo en un animal.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa, un inhibidor de descaboxilasa y un medio para la liberación del mismo en un animal.

40 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de catecol-O-metil transferasa y un medio para la liberación del mismo en un animal.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de monoamina oxidasa y un medio para la liberación del mismo en un animal.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto adicional que también es capaz de inhibir HPPD en un animal y un medio para la liberación del mismo en un animal.

5 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo el compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto adicional que también es capaz de inhibir HPPD en un animal, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista de dopamina, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa y un inhibidor de descaboxilasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de catecol-O-metil transferasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de monoamina oxidasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de descaboxilasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un neuroprotector, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina (A2a), opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de istradefilina, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Además, la invención también proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente que está en una forma adecuada para administración por vía parenteral u oral.

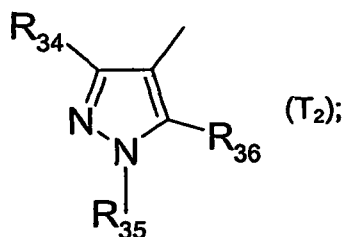
En una realización particular, dicha composición farmacéutica está en una forma apetitosa adecuada para administración oral seleccionada entre el grupo que consiste en: comprimidos; pastillas para chupar; cápsulas duras; suspensiones acuosas; suspensiones oleosas; emulsiones; polvos dispersables; gránulos dispersables; siropes y elixires.

50 En una realización más, dicha composición farmacéutica está dirigida a uso oral y está en forma de cápsulas de gelatina duras o blandas.

En una realización adicional más, dicha composición farmacéutica está en una forma adecuada para su administración por vía parenteral.

En un aspecto más de la invención se proporciona el uso de un compuesto capaz de inhibir 4-hidroxi-fenilpiruvato





en la que

R<sub>34</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo, pudiendo estar el grupo fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, hidroxilo y/o nitro;

R<sub>35</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo, pudiendo estar el grupo fenilo una o más veces sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, hidroxilo y/o nitro;

R<sub>36</sub> es hidroxilo, O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, en el que M<sup>+</sup> es un catión de metal alcalino o catión de amonio, halógeno, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, amino, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilsulfino C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilsulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquiniltio C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquilsulfino C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alquilsulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P(O)O, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)P(O)O, H(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)P(O)O, R<sub>37</sub>R<sub>38</sub>N, R<sub>39</sub>R<sub>40</sub>NNH, R<sub>41</sub>R<sub>42</sub>NC(O)O-, R<sub>43</sub>R<sub>44</sub>NC(O)NH-, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alquenilcarboniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, alquinilcarboniloxi C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilcarboniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquiltiocarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquiltiocarbamoilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, en el que los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos con halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o con ciano;

o R<sub>36</sub> es fenoxi, feniltio, fenilsulfino, fenilsulfonilo, fenilsulfonilamino, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, benzoíloxi o benzoil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, siendo posible que los grupos fenilo estén a su vez sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

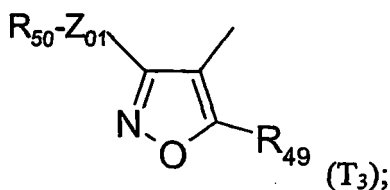
o R<sub>36</sub> es un grupo Het<sub>7</sub>-tio, Het<sub>8</sub>-sulfino, Het<sub>9</sub>-sulfonilo, Het<sub>10</sub>-(CO)O o Het<sub>11</sub>-N(R<sub>47</sub>); en el que cada uno de Het<sub>7</sub>, Het<sub>8</sub>, Het<sub>9</sub>, Het<sub>10</sub> y Het<sub>11</sub> es independientemente de los otros un sistema de anillos monocíclico o bicíclico anelado de cinco a diez miembros que pueden ser aromáticos o estar parcialmente saturados y pueden contener 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y cada sistema de anillo puede contener no más de dos átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema de anillo puede estar sustituido en sí mismo con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, halógeno, ciano, nitro o con fenilo, y los sustituyentes en el átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno;

cada uno de R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>41</sub>, R<sub>42</sub>, R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub> y R<sub>47</sub> es independientemente de los otros hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o

R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> juntos o R<sub>39</sub> y R<sub>40</sub> juntos o R<sub>41</sub> y R<sub>42</sub> juntos o R<sub>43</sub> y R<sub>44</sub> juntos son pirrolidino, piperidino, morfolino o tiomorfolino, que pueden estar mono- o poli-sustituidos con grupos metilo; o

T es T<sub>3</sub>



en la que

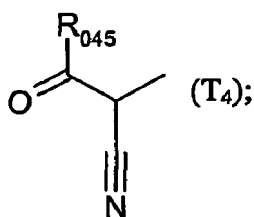
R<sub>49</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halo; Z<sub>01</sub> es un enlace químico, S, SO o SO<sub>2</sub>; o -CO<sub>2</sub>-

R<sub>50</sub> es hidrógeno o alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> que puede estar sustituido con los siguientes sustituyentes: halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (3-oxetanil)-oxi, (3-oxetanil)-oxi sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benciltio, bencilsulfino, bencilsulfonilo, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfino o fenilsulfonilo, siendo posible que los grupos que contienen fenilo y bencilo estén sustituido a su vez con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, hidroxilo y/o nitro;

o R<sub>50</sub> es fenilo, siendo posible que el grupo que contiene fenilo esté a su vez sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, hidroxilo y/o nitro,

o R<sub>50</sub> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 3-oxetanilo o 3-oxetanilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

T es T<sub>4</sub>



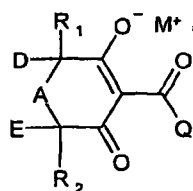
en la que

R<sub>045</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halo; y sus enantiómeros, isómeros y sales farmacéuticamente aceptables

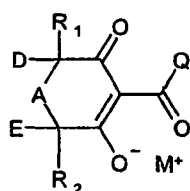
5 Los compuestos de fórmula I también incluyen las sales de dichos compuestos que son capaces de formar con aminas, bases de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o bases de amonio cuaternario. Entre los hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos como formadores de sales, debe hacerse mención especial a los hidróxidos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente a los hidróxidos de sodio y potasio.

10 Los ejemplos de aminas adecuadas para la formación de sal de amonio incluyen amoniaco, así como alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> primarias, secundarias y terciarias, hidroxialquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxialquilaminas C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, n-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiltoctilamina, hexilheptilamina, hexiltoctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, di-n-amilamina, diisoamilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-butenil-2-amina, n-pentenil-2-amina, 2,3-dimetilbutenil-2-amina, dibutenil-2-amina, n-hexenil-2-amina, propilendiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por ejemplo piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias, por ejemplo anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- y p- toluidinas, fenilendiaminas, benzidinas, naftilaminas y o-, m- y p-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, isopropilamina y diisopropilamina.

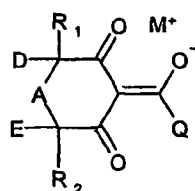
25 Puesto que los compuestos de fórmula I en la que T es T<sub>1</sub> están preferentemente en formas enolizadas o en forma de sales, la fórmula I también incluye las formas enolizadas de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id, en las que M es hidrógeno, un ión metálico o un ión amonio.



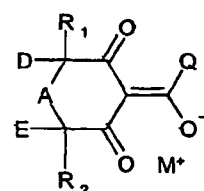
(Ia)



(Ib)



(Ic)



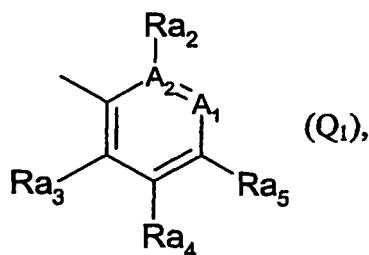
(Id)

[0044] Puesto que los compuestos de fórmula I también contienen átomos de carbono asimétricos, por ejemplo en el caso del átomo de carbono que porta R<sub>1</sub>, D y A, también se incluyen todas las formas estereoisoméricas.

30 El sustituyente orgánico Q puede ser un sustituyente inerte de cualquier estructura deseada, con la condición de que los compuestos de fórmula I mantengan su acción como inhibidores de HPPD en animales. Dichos ensayos de estos compuestos pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en el presente documento.

Q es preferentemente un grupo heteroarilo, piridilo o fenilo mono o polisustituido, especialmente 2-benzoílo, 2-isonicotinoílo y derivados de 2-nicotinoílo, seleccionándose libremente el patrón de sustitución de esos grupos con la condición de que los compuestos de fórmula I mantengan su acción como inhibidores de HPPD en animales.

35 En una realización particular, dichos inhibidores de HPPD son compuestos de fórmula I, en la que Q es Q<sub>1</sub>



en la que

A<sub>1</sub> o A<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre metina, C(Ra<sub>1</sub>) o N(O)p; (en el que preferentemente al menos uno de A<sub>1</sub> o A<sub>2</sub> es metina p es 0 ó 1;

- 5 Ra<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tosilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, ciano, halógeno, fenilo o fenoxi; siendo posible para a su vez para fenilo estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro; o Ra<sub>1</sub> es un sistema de anillos monocíclico de tres a diez miembros o, junto con Ra<sub>2</sub> o Ras, sistema de anillos mono o bicíclicos anelados que pueden estar interrumpidos con oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub>, carbonilo y/o con =NOR<sub>7</sub>, estando enlazado el sistema de anillos, a menos que esté anelado, con el átomo de carbono del sustituyente A<sub>1</sub> directamente o por medio de un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CH=CH-, -C=C-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SO- o -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, y pudiendo contener el sistema de anillos no más de dos átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema de anillos puede estar en sí mismo mono-, di- o tri- sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenioltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenioltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinioltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilcarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, ciano-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, halógeno, ciano, nitro, fenilo y/o benciltio, siendo posible a su vez para fenilo y benciltio estar sustituidos en el anillo fenilo con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro, y los sustituyentes en el átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno;

o Ra<sub>1</sub> es el grupo -X<sub>5</sub>-X<sub>7</sub> o el grupo -X<sub>6</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>7</sub>; en el que

- 25 X<sub>6</sub> es una cadena alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniolo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alquiniolo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar mono- o poli- sustituida con halógeno y/o con X<sub>8</sub>, no estando enlazado los enlaces insaturados de la cadena directamente con el sustituyente X<sub>5</sub>;

X<sub>8</sub> es hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilsulfonioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

X<sub>5</sub> es oxígeno, -O(CO)-, -(CO)O-, -O(CO)O-, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, -O-N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, tio, sulfinitio, sulfonilo, -SO<sub>2</sub>N (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -N(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>-, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>-, -N(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)SO<sub>2</sub>- o -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

- 30 Ra<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilcarbonilo o fenilo, siendo posible a su vez para los grupos fenilo estar sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>O, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>O, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>NH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, nitro o con ciano;

Ra<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- 40 Ra<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, vinilo sustituido por alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o por fenilo, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, etinilo sustituido por trimetilsilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o por fenilo, alenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenioloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfinitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, bencil-S-, bencil-SO-, bencil-SO<sub>2</sub>-, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo, di(alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, benciloxi, bencilo, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfinitio o fenilsulfonilo, siendo posible a su vez para los grupos que contienen fenilo estar sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro, o Ra<sub>2</sub> es OS-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OS-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, carbamóilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, halógeno, rhodano,



amino, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, rodano C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzoíloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oxiranilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltiocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o formil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

5 Ra<sub>2</sub> es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico anelado de cinco a diez miembros que puede ser aromático o estar parcialmente saturado y puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando enlazado el sistema de anillos al anillo piridina ring por medio de un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CH=CH-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -CH<sub>2</sub>SO- o -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, y cada sistema de anillo puede contener no más de dos átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema de anillo puede estar en sí mismo mono-, di- o tri- sustituido

10 con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, mercapto, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquiltio C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, acetilalquiltio C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilalquiltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquiltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, halógeno, ciano, nitro,

15 fenilo y/o con benciltio, siendo posible a su vez para fenilo y benciltio estar sustituidos en el anillo fenilo con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro, y los sustituyentes en el átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno;

o Ra<sub>2</sub> es el grupo -X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> o el grupo -X<sub>2</sub>-X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub>; en el que

X<sub>2</sub> es una cadena de alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar mono- o poli- sustituida con

20 halógeno o con X<sub>4</sub>, no estando enlazados directamente los enlaces insaturados al sustituyente X<sub>1</sub>;

X<sub>4</sub> es hidroxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilsulfoniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

X<sub>1</sub> es oxígeno, -O(CO)-, -(CO)O-, -O(CO)O-, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, -O-N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, tio, sulfino, sulfonilo, -SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>-, -N(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)SO<sub>2</sub>- o -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

25 cada uno de X<sub>3</sub> y X<sub>7</sub> es independientemente de los otros un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> grupo que está mono o poli- sustituido con los siguientes sustituyentes: halógeno, hidroxi, amino, formilo, nitro, ciano, mercapto, carbamoilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> halosustituido, alqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oxiranilo, que puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (3-oxetanil)-oxi, que puede estar a su vez sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, benciltio, bencilsulfino, bencilsulfonilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>O, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>-, rhodano, fenilo, fenoxi,

30 feniltio, fenilsulfino y/o fenilsulfonilo;

35

siendo posible a su vez para los grupos que contienen fenilo o bencilo estar sustituidos con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, hidroxi y/o nitro, o

cada uno de X<sub>3</sub> y X<sub>7</sub> es independientemente del otro fenilo que puede estar sustituido una o más veces con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, hidroxi y/o nitro; o

40 cada uno de X<sub>3</sub> y X<sub>7</sub> es independientemente del otro cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 3-oxetanilo o 3-oxetanilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o cada uno de X<sub>3</sub> y X<sub>7</sub> es independientemente del otro un sistema de anillos monocíclico o bicíclico anelado de cinco a diez miembros que puede ser aromático o estar saturado o parcialmente saturado, y puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillos enlazado con el

45 sustituyente X<sub>1</sub> o X<sub>5</sub> directamente o por medio de un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -SO-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -SO<sub>2</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y cada sistema de anillos puede contener no más de dos átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema de anillos puede estar a sí mismo mono-, di- o tri- sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, mercapto, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquiltio C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, acetilalquiltio C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxycarbonilalquiltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquiltio C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, halógeno, ciano, nitro, fenilo y/o con benciltio, siendo posible a su vez para fenilo y benciltio estar sustituidos en el anillo fenilo con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con

50 nitro, y los sustituyentes en el átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno;

55

Ra<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilaminosulfonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, feniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo o fenoxi, siendo posible a su vez para fenilo estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro, o Ra<sub>3</sub> es -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, halógeno, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Ra<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniolo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tosilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, ciano, halógeno, fenilo o fenoxi, siendo posible a su vez para fenilo estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro;

o Ra<sub>4</sub> es un sistema de anillos monocíclicos de cinco a diez miembros o, con Ra<sub>3</sub>, un sistema bicíclico anelado que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando enlazado el sistema de anillos, a menos que esté anelado, con el anillo que contiene el sustituyente A directamente o por medio de un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CH=CH-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SO- o -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, y el sistema de anillos puede contener no más de dos átomos de oxígeno y no más de dos átomos de azufre, y el sistema de anillos puede estar a sí mismo mono-, di- o tri- sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniolo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiniolo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniolo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueniltio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniolo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, cianoalquiltio C<sub>10</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, halógeno, ciano, nitro, fenilo y/o con benciltio, siendo posible a su vez para fenilo y benciltio estar sustituidos en anillo fenilo con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro, y los sustituyentes en el átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico son distintos de halógeno;

Ra<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquiniolo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiniolo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilaminosulfonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, feniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo o fenoxi, siendo posible a su vez para el anillo fenilo estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro, o Ra<sub>5</sub> es -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, halógeno, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y sales farmacéuticamente aceptables/N-óxidos/isómeros/enantiómeros de esos compuestos.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de sustituyentes anteriores pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo. Se obtienen radicales alcoxi, alquenilo y alquiniolo a partir de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alquenilo y alquiniolo pueden estar mono- o poli- insaturados. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Alcoxycarbonilo es, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo o terc-butoxycarbonilo; preferentemente metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo. Lo mismo también es verdad para halógeno junto con otros significados, tales como haloalquilo o haloalquilo.

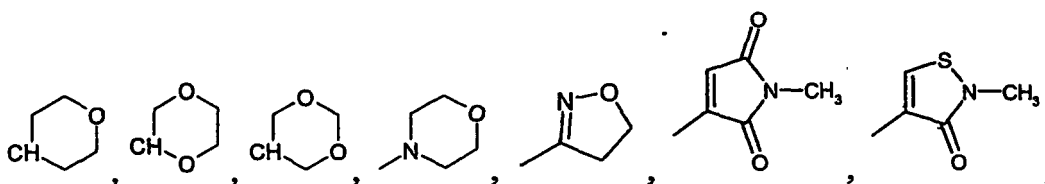
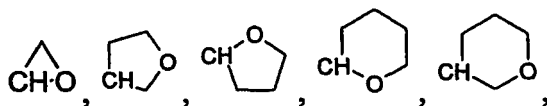
Son grupos haloalquilo que tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroprop-2-ilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetil y 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo y perfluoro-n-hexilo.

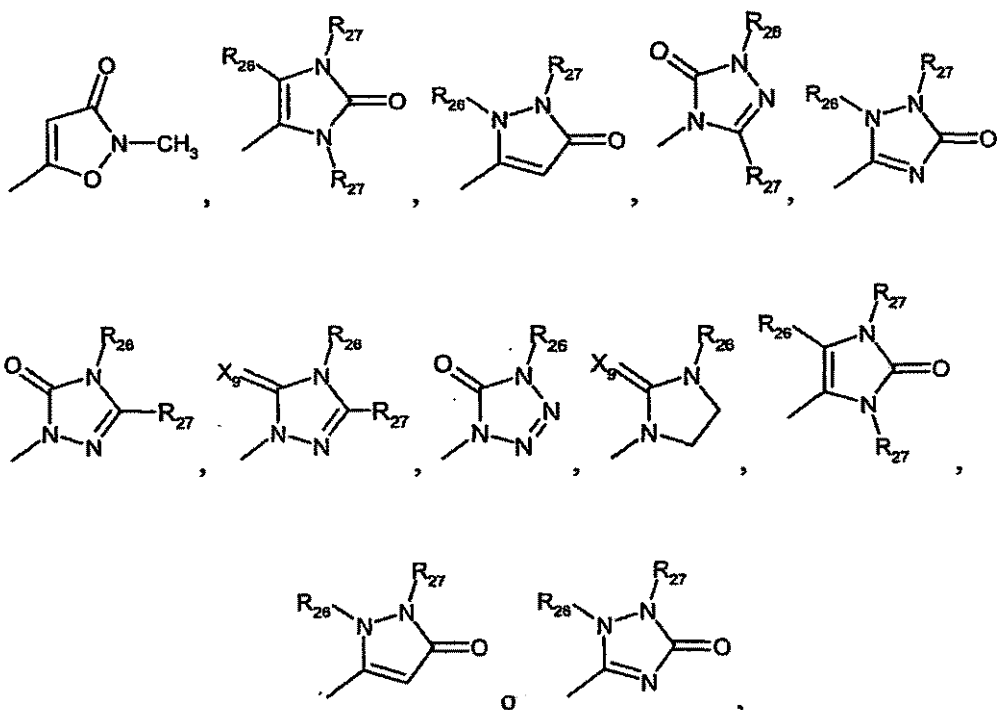
Los grupos alquenilo y alquiniolo pueden estar mono- o poli- insaturado, por lo que las cadenas de alquilo, alquenilo y alquiniolo que tiene uno o más dobles o triples enlaces también se incluyen. Alquenilo es, por ejemplo, vinilo, alilo, isobuten-3-ilo, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH- o CH<sub>3</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-. Un alquiniolo preferido es, por ejemplo, propargilo, alquenilo preferido es CH<sub>2</sub>=C=CH<sub>2</sub>.

Una cadena de alquilenilo también puede estar sustituida con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, especialmente con grupos metilo. Dichas cadenas de alquilenilo y grupos alquilenilo están preferentemente sin sustituir. Lo mismo se aplica también a todos los grupos que contienen cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, oxacicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, tiacicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, dioxacicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, ditiacicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> u oxatiacicicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> que aparece, por ejemplo, también como parte de un sistema de anillos heterocíclico que contiene oxígeno y azufre de los radicales Ra<sub>1</sub> y Ra<sub>2</sub>.

Un puente de alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquiniolo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar interrumpido con oxígeno, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, azufre, sulfonilo y/o sulfonilo, o en X<sub>2</sub> o X<sub>6</sub>, cuando se refieren a una cadena alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alquiniolo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar mono- o poli- sustituida con halógeno y/o con X<sub>4</sub> o X<sub>8</sub>, y en la que los enlaces

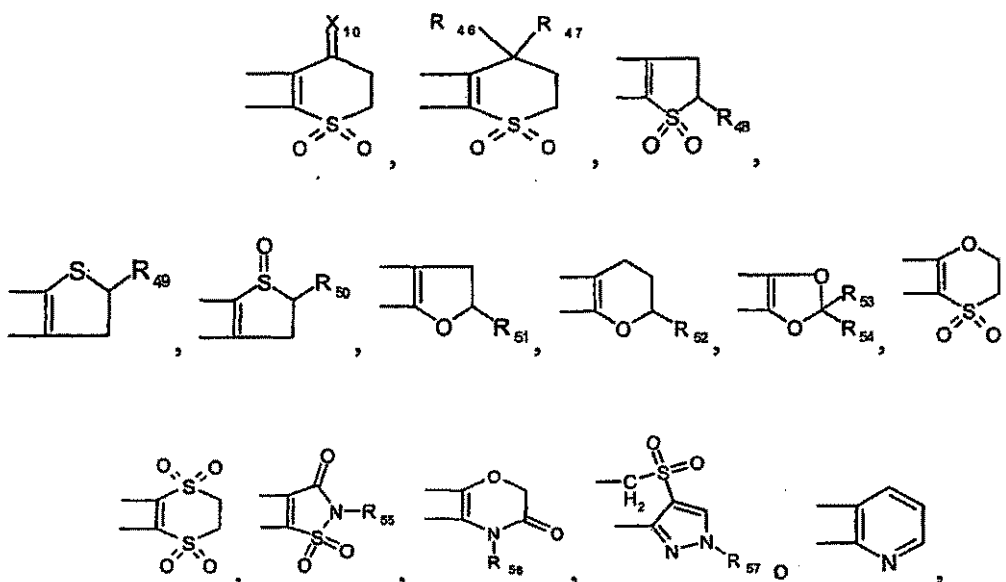
- insaturados de la cadena no están enlazados directamente al sustituyente  $X_1$  o  $X_5$ , debe interpretarse como que son, por ejemplo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{SO}_2\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  o  $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ . Una cadena de alqueniлено  $\text{C}_2-\text{C}_4$  que puede estar sin interrumpir o interrumpida con oxígeno debe interpretarse por consiguiente como que es, por ejemplo,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2-$  y una cadena de alquiniлено  $\text{C}_2-\text{C}_4$  que puede estar sin interrumpir o interrumpida con oxígeno, de interpretarse como que es, por ejemplo,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OCH}_2-$  o  $-\text{OC}\equiv\text{CCH}_2-$ .
- 10 Un sistema de anillos mono- o bi- cíclico de tres a diez miembros  $\text{Ra}_1$  o  $\text{Ra}_2$ , que puede estar interrumpido de una hasta tres veces con un grupo seleccionado entre oxígeno, azufre,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{Ra}_6)$ , carbonilo y  $\text{C}(\text{=NORa}_7)$  y que está enlazado con el átomo de carbono al sustituyente  $\text{A}_1$  o al grupo  $\text{Q}_1$  o  $\text{Q}_2$ , tanto directamente como por medio de un puente alqueniлено  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , alqueniлено  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o alquiniлено  $\text{C}_2-\text{C}_4$  que puede estar interrumpido con oxígeno,  $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_4)-$ , azufre, sulfenilo y/o sulfonilo, debe interpretarse como que es, por ejemplo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 1-propil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-1-ilo; 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 3-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3-metil-5-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1-metil-1H-pirrol-3-ilo, 2-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 3-furanilo, 5-metil-2-tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo, 4-metil-2-oxazolilo, 5-metil-2-oxazolilo, 2-oxazolilo, 2-metil-5-oxazolilo, 2-metil-4-oxazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 5-metil-2-tiazolilo, 2-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 3-metil-4-isotiazolilo, 3-metil-5-isotiazolilo, 5-metil-3-isotiazolilo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-metil-3-furazanilo, 3-furazanilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-2H-tetrazol-2-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, 2-piridinilo, 6-metil-2-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridinilo, 6-metil-3-piridazinilo, 5-metil-3-piridazinilo, 3-piridazinilo, 4,6-dimetil-2-pirimidinilo, 4-metil-2-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 2-metil-4-pirimidinilo, 2-cloro-4-pirimidinilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-metil-5-pirimidinilo, 6-metil-2-pirazinilo, 2-pirazinilo, 4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-ilo, 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 4-metil-1,3,5-triazin-2-ilo, 3-metil-1,2,4-triazin-5-ilo, 3-metil-1,2,4-triazin-6-ilo,





, en el que cada  $R_{26}$  es metilo, cada  $R_{27}$  es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o trifluorometilo y  $X_9$  es oxígeno o azufre.

- 5 Un sistema de anillos monocíclico o bicíclico anelado adicionalmente (condensado), que se forma; por ejemplo, por dos sustituyentes adyacentes  $R_{a1}$  y  $R_{a2}$  o  $R_{a1}$  y  $R_{a5}$ , y que está sin interrumpir o interrumpido con una o hasta tres veces con un grupo seleccionado entre oxígeno, azufre, S(O), SO<sub>2</sub>-N( $R_{a6}$ )-, carbonilo y C(=NOR<sub>a7</sub>) y que puede estar adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, debe interpretarse como que es, por ejemplo, un sistema de anillos coordinado, anelado de fórmula



- 10 en la que  $R_{46}$  es especialmente hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  $R_{47}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  $R_{50}$ ,  $R_{51}$ ,  $R_{52}$ ,  $R_{53}$ ,  $R_{54}$ ,  $R_{55}$ ,  $R_{56}$ ,  $R_{57}$ ,  $R_{58}$  y  $R_{59}$  son hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

$X_{10}$  es oxígeno o NOR<sub>59</sub>.

Una diversidad de inhibidores de HPPD de fórmula I se describe dentro de la técnica.

En una realización particular de la invención, el inhibidor de HPPD comprende el compuesto de fórmula I, en la que:

- T es T<sub>1</sub>;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno;  
 A es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;  
 5 D y E son juntos alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Q es Q<sub>1</sub>, en el que  
 A<sub>1</sub> es metina, CRa<sub>1</sub> o N-(O)p, pero preferentemente =N-(O)p;  
 p es 0;  
 Ra<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 10 alquinoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tosilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, ciano,  
 halógeno, fenilo o fenoxi; siendo posible a su vez para fenilo estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro;  
 Ra<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, vinilo sustituido por  
 15 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o por fenilo, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, etinilo sustituido por trimetilsililo, hidroxilo, alcoxi  
 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o por fenilo, alenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> halosustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-  
 20 C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 haloalquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, bencil-S-, bencil-SO-, bencil-SO<sub>2</sub>-, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di-alquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, benciloxi, bencilo, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfino o  
 fenilsulfonilo, siendo posible a su vez para los grupos que contienen fenilo estar sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 25 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro, o Ra<sub>2</sub> es OS-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OS-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OSO<sub>2</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, carbamoilo, alcoxycarbonilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, formilo, halógeno, rhodano, amino, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S-alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, rhodano C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 30 benzoiloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, oxiranilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltiocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o formilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o Ra<sub>2</sub> es el grupo -X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> o el grupo -X<sub>2</sub>-X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub>; en el que  
 X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente; Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> son hidrógeno y Ra<sub>5</sub> es como se ha definido  
 anteriormente.

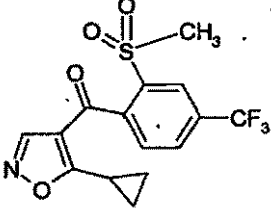
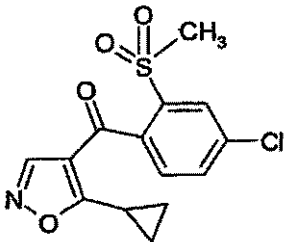
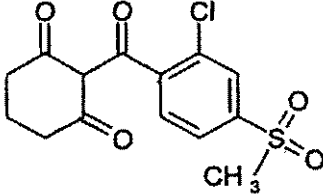
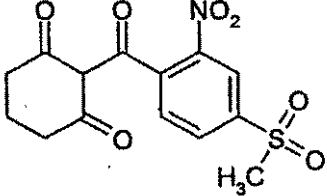
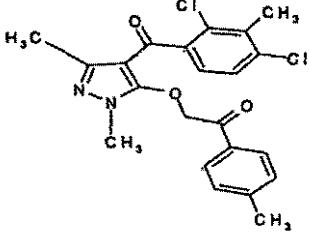
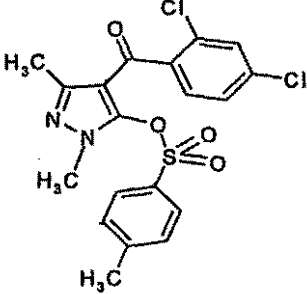
En una realización adicional más, el inhibidor de HPPD de la invención comprende un compuesto de fórmula I en la que:

- 35 T es T<sub>1</sub>;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, A es metileno, D y E son juntos etileno, A<sub>1</sub> es =N-(O)p; en la que p es 0;  
 Q es Q<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> son hidrógeno, Ra<sub>5</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, especialmente trifluorometilo, y Ra<sub>2</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente metoxietoximetilo.

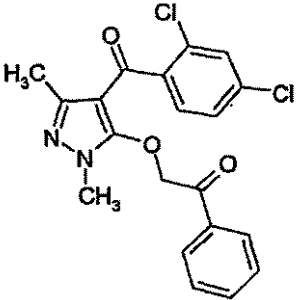
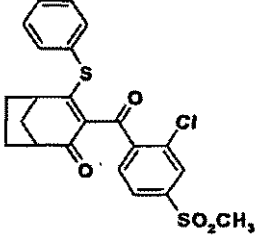
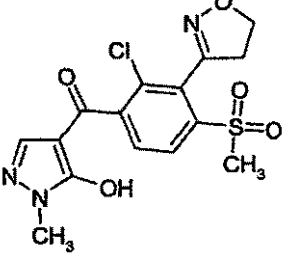
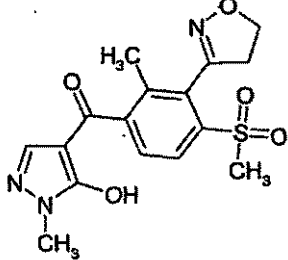
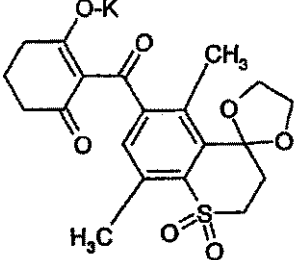
40 Se conocen bien en la técnica compuestos inhibidores de HPPD y existen numerosos ensayos que pueden emplearse  
 para identificar la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir HPPD. Por ejemplo, pueden usarse ensayos de  
 selección *in vitro* como se describe en los ejemplos de la presente solicitud o pueden emplearse procedimientos de  
 selección *in vitro* alternativos, tales como el procedimiento descrito en el ejemplo 11 del documento WO02/46387, en el  
 que se selecciona una enzima HPPD conocida y se aplica un compuesto inhibidor de ensayo.

45 En una realización adicional más, el inhibidor o precursor de HPPD de la invención es un compuesto es un compuesto  
 que tiene la estructura representada a continuación en la Tabla A.

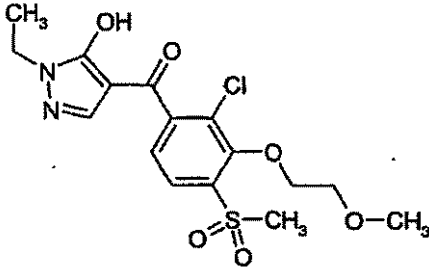
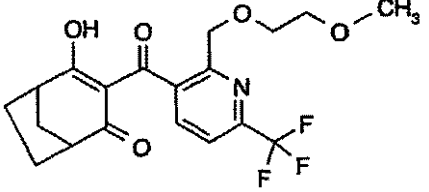
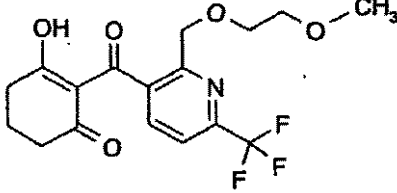
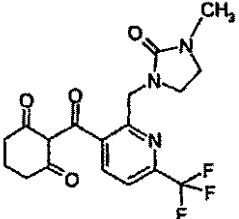
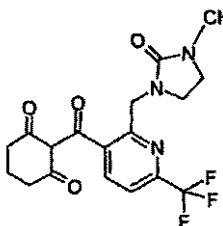
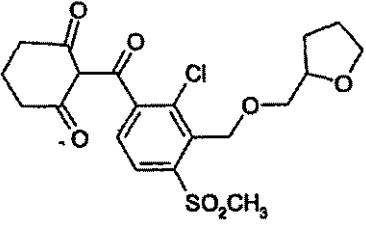
Tabla A.

| Número de Compuesto | Estructura:   |  |
|---------------------|---|--|
| 3.01                |    |  |
| 3.02                |    |  |
| 3.03                |   |  |
| 3.04                |  |  |
| 3.05                |  |  |
| 3.06                |  |  |

(continuación)

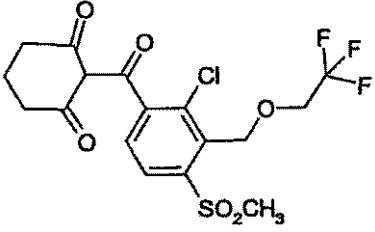
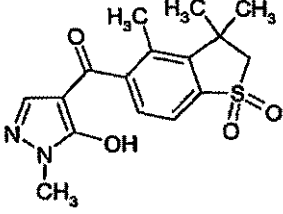
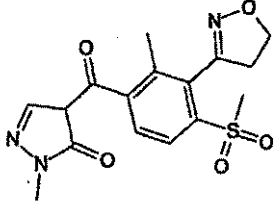
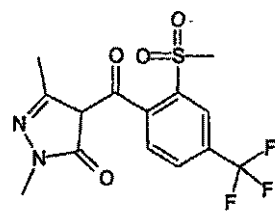
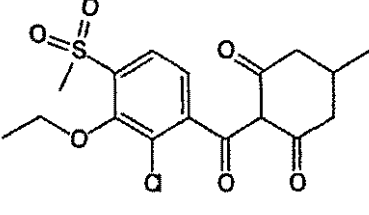
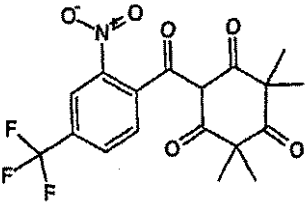
| Número de Compuesto | Estructura:   |                            |
|---------------------|---|----------------------------|
| 3.07                |    |                            |
| 3.08                |    |                            |
| 3.09                |  |                            |
| 3.10                |  |                            |
| 3.11                |  | y el ácido libre del mismo |

(continuación)

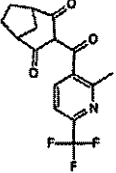
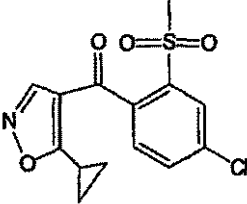
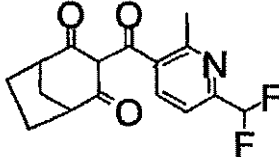
| Número de Compuesto | Estructura:   |  |
|---------------------|---|--|
| 3.12                |   |  |
| 3.13                |   |  |
| 3.14                |  |  |
| 3.15                |  |  |
| 3.16                |  |  |
| 3.17                |  |  |



(continuación)

| Número de Compuesto | Estructura:   |  |
|---------------------|---|--|
| 3.18                |    |  |
| 3.19                |    |  |
| 3.20                |   |  |
| 3.21                |  |  |
| 3.22                |  |  |
| 3.23                |  |  |

(continuación)

| Número de Compuesto | Estructura:   |  |
|---------------------|---|--|
| 3.24                |  |  |
| 3.25                |  |  |
| 3.26                |  |  |

Además de los compuestos descritos en la presente memoria, también es posible usar un compuesto que es un precursor de un compuesto inhibidor de HPPD.

- 5 Un "precursor" es un compuesto que por sí mismo no es un inhibidor de HPPD pero se metaboliza para producir un inhibidor de HPPD para su uso de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el compuesto representado como compuesto N° 3.01 en la Tabla A anterior es un precursor del compuesto representado como compuesto N° 3.15.

De esta manera, a lo largo de esta memoria descriptiva, "inhibidor de HPPD" incluye los compuestos que pueden inhibir la HPPD en animales y cualquier compuesto precursor del mismo que pueda metabolizarse en el animal para producir el compuesto inhibidor de HPPD.

- 10 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que se trata dicha enfermedad. En una realización particular, dicho tratamiento incluye el retraso de la progresión de dicha enfermedad. En una realización adicional, dicho tratamiento mejora los síntomas de dicha enfermedad.

La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que se previene dicha enfermedad.

- 15 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicha animal es un ser humano.

La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho animal o dicho ser humano padece una enfermedad neurodegenerativa.

- 20 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicha enfermedad es la enfermedad de Parkinson.

- 25 La expresión "enfermedad de Parkinson" a lo largo de esta memoria descriptiva incluye: enfermedad de Parkinson idiopática; enfermedad de Parkinson de inicio prematuro; parkinsonismo postencefalítico; enfermedad de Parkinson inducida por drogas; enfermedad de Parkinson inducida por toxinas; parkinsonismo postraumático; distonía que responde a dopa; enfermedad de Machado Joseph (también denominada ataxia espinocerebral de Tipo 3); atrofia de múltiples sistemas (que incluye atrofia olivopontocerebelar, enfermedad estriatonigral y síndrome de Shy-Drager); parálisis subnuclear progresiva; y parkinsonismo vascular. En una realización particular de la invención, la expresión "enfermedad de Parkinson" significa enfermedad de Parkinson idiopática.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso del tratamiento de una

enfermedad neurodegenerativa. En una realización particular de la invención, dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

5 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de uno cualquiera de los compuestos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En una realización particular, dicho compuesto es uno cualquiera de los compuestos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 y 3.24. En una realización particular de la invención, dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

10 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento se administra en combinación con un agente antiinflamatorio.

La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un agente antiinflamatorio.

15 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un primer inhibidor de HPPD y un inhibidor de HPPD adicional y en el que dicho primer inhibidor es diferente de dicho inhibidor adicional. En una realización particular, dicho primer inhibidor de HPPD e inhibidor de HPPD adicional se selecciona de un inhibidor descrito anteriormente. En otra realización adicional, dicho primer inhibidor es uno cualquiera de los compuestos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización adicional, dicho primer inhibidor es uno cualquiera de los compuestos representados como 2, 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 y 3.24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un agonista de dopamina. En una realización particular, dicho agonista comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: Pramipexol; Cabergolina; Pergolida; y Ropinirol. En una realización particular, dicho agonista puede administrarse por separado del medicamento que comprende dicho inhibidor de HPPD.

25 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende levodopa. En una realización particular, dicha levodopa puede administrarse por separado del medicamento que comprende dicho inhibidor de HPPD.

30 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende levodopa y un inhibidor de descarboxilasa. En una realización particular, dicha combinación de levodopa y un inhibidor de descarboxilasa comprende Carbidopa y Levodopa. En otra realización adicional, dicha combinación de levodopa y un inhibidor de descarboxilasa comprende Levodopa y Benserazida. En una realización particular, dicha levodopa e inhibidor de descarboxilasa pueden administrarse por separado del medicamento que comprende dicho inhibidor de HPPD.

35 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende Entacapona. En una realización particular, dicho medicamento comprende Carbidopa, Levodopa y Entacapona. En una realización particular, dicha Entacapona o dicha Carbidopa, Levodopa y Entacapona pueden administrarse por separado del medicamento que comprende dicho inhibidor de HPPD.

40 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (COMT). En una realización particular, dicho inhibidor de COMT comprende Tolcapona. En una realización particular, dicho inhibidor de COMT puede administrarse por separado del medicamento que comprende dicho inhibidor de HPPD.

La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un inhibidor de monoamina oxidasa (MAO). En una realización particular, dicho inhibidor de MAO puede administrarse por separado del medicamento que comprende dicho inhibidor de HPPD.

45 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un agente anti-discinesia. En una realización particular, dicho agente anti-discinesia MAO puede administrarse por separado del medicamento que comprende dicho inhibidor de HPPD.

La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un inhibidor de descarboxilasa.

50 La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un neuroprotector.

La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un antagonista del receptor de adenosina (A2a). En una realización particular, dicho antagonista comprende istradefilina.

- La presente invención proporciona además el uso como se ha descrito anteriormente, en el que dicho medicamento comprende un inhibidor de HPPD (o un precursor del mismo) y al menos uno de los siguientes: (a) un agonista de dopamina; (b) levodopa; (c) levodopa y un inhibidor de descarboxilasa; (d) levodopa y un inhibidor de descarboxilasa y Entacapona; (e) un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa; (f) un inhibidor de la monoamina oxidasa; (g) un agente anti-discinesia; (h) un agente antiinflamatorio; (i) un inhibidor adicional de HPPD (o un precursor del mismo); (j) un inhibidor de descarboxilasa; (k) un neuroprotector; (l) un antagonista del receptor de adenosina (A2a); (m) istradefilina.
- 5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un agente farmacéutico.
- 10 En otro aspecto de la invención, se proporciona el compuesto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un inhibidor de la actividad catalítica de la 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa en un paciente que padece la enfermedad de Parkinson.
- 15 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto representado como 3.01 a 3.26 inclusive, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- En una realización particular, se proporciona un compuesto representado como 3.01, 3.02, 3.03, 3.04, 3.05, 3.06, 3.07, 3.08, 3.09, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 20 En una realización particular de la invención, se proporciona un compuesto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- En otra realización, se proporciona el uso de un precursor del compuesto representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26, para su uso como un medicamento.
- 25 En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD distinto de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona y un medio para su administración a un animal.
- En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y un agente antiinflamatorio y medios para su administración a un animal.
- 30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un primer inhibidor de HPPD y un inhibidor de HPPD adicional y en el que dicho primer inhibidor es diferente de dicho inhibidor adicional. En una realización particular, dicho primer inhibidor de HPPD e inhibidor de HPPD adicional se seleccionan entre un inhibidor descrito anteriormente. En otra realización adicional, dicho primer inhibidor comprende 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (compuesto 2). En otra realización adicional, dicho primer inhibidor comprende el representado como 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26 como se ha descrito anteriormente.
- 35 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista de dopamina y un medio para su administración a un animal.
- 40 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD de una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa y un medio para su administración a un animal.
- En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa y un inhibidor de descarboxilasa y un medio para su administración a un animal.
- 45 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa, un inhibidor de descarboxilasa y Entacapona y un medio para su administración a un animal.
- En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de catecol-O-metil transferasa y un medio para su administración a un animal.
- 50 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de monoamina oxidasa y un medio para su administración a un animal.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente anti-discinesia y un medio para su administración a un animal.

5 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de descarboxilasa y un medio para su administración a un animal.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un neuroprotector y un medio para su administración a un animal.

10 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina (A2a) y un medio para su administración a un animal.

15 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de istradefilina y un medio para su administración a un animal.

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos uno de los siguientes: (a) un agonista de dopamina; (b) levodopa; (c) levodopa y un inhibidor de descarboxilasa; (d) levodopa y un inhibidor de descarboxilasa y Entacapona; (e) un inhibidor de catecol-O-metil transferasa; (f) un inhibidor de monoamina oxidasa; (g) un agente anti-discinesia; (h) un agente antiinflamatorio; (i) un inhibidor adicional de HPPD (o un precursor del mismo); (j) un inhibidor de descarboxilasa; (k) un neuroprotector; (l) un antagonista del receptor de adenosina (A2a); (m) istradefilina; y, un medio para su administración a un animal.

En una realización particular, se proporciona un kit como se ha descrito anteriormente en el que dicho animal es un ser humano.

25 Como se ha descrito anteriormente, dicho inhibidor de HPPD puede comprender un compuesto precursor.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo uno cualquiera de los compuestos representados como compuesto 3.01 a 3.26 inclusive o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo uno cualquiera de los compuestos representados como compuesto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.2 y 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, dicha composición farmacéutica comprende como principio activo uno cualquiera de los compuestos representados como compuesto 3.01, 3.11, 3.12, 3.15, 3.18, 3.20, 3.23 y 3.24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización particular de la invención, dicha composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral o parenteral. En una realización adicional de la invención, dicha composición está en una forma apetecible adecuada para administración oral seleccionada del grupo que consiste en: comprimidos; pastillas; cápsulas duras; suspensiones acuosas; suspensiones oleosas; emulsiones, polvos dispersables; gránulos dispersables; jarabes y elixires.

40 En otra realización adicional de la invención, dicha composición está destinada para uso oral y está en forma de cápsulas de gelatina duras o blandas.

En otra realización adicional de la invención, dicha composición está en una forma adecuada para administración parenteral.

45 En otra realización adicional de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende una composición como se ha descrito anteriormente, en combinación con un inhibidor de HPPD adicional que es diferente del compuesto representado como compuesto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26.

50 En otra realización adicional de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende una composición como se ha descrito anteriormente, en combinación con un inhibidor de HPPD adicional, seleccionándose dicho inhibidor adicional entre los compuestos representados como compuesto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26.

En otra realización adicional de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende el compuesto 2 y un inhibidor de HPPD adicional. En otra realización adicional, dicho inhibidor adicional es un compuesto representado como compuesto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista de dopamina opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa y un inhibidor de descarboxilasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de catecol-O-metil transferasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de monoamina oxidasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un primer inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD adicional, en la que dicho primer inhibidor es diferente de dicho inhibidor adicional, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de descarboxilasa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un neuroprotector, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina (A2a), opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de istradefilina, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización particular de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en la que dicho inhibidor de HPPD comprende una composición farmacéutica que comprende como principio activo uno cualquiera de los compuestos representados como compuesto 3.01, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.18, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 y 3.26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de dichos inhibidores de HPPD para su uso en la invención, pueden estar en diversas formas convencionales bien conocidas en la técnica farmacéutica y que están adaptadas especialmente para fines farmacéuticos, es decir, para la administración al ser humano y a otros animales de sangre caliente.

40 De esta manera, pueden estar en una forma apetecible adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intravascular).

45 Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en la técnica.

50 De esta manera, las composiciones destinadas al uso oral normalmente contendrán, por ejemplo, al menos uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saporíferos y/o conservantes y pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín. Las composiciones para uso oral también pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en formulaciones de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyente inertes tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato cálcico o carbonato cálcico, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes tales como gelatina o

almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes tales como ácido ascórbico.

- 5 Las formulaciones de comprimidos pueden estar sin revestir o revestirse para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de revestimiento y procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

- 10 Las suspensiones acuosas generalmente contendrán el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán.

- 15 Las suspensiones acuosas típicamente también contendrán uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, normalmente junto con un agente saporífero y/o edulcorante (tal como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida).

- 20 Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agente saporíferos, para proporcionar una preparación oral apetecible.

Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

- 25 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes.

Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los que ya se han mencionado anteriormente.

- 30 Generalmente, también estarán presentes otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua.

La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos.

- 35 Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos naturales tales como lecitina de soja, o ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietileno sorbitán.

Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos y conservantes.

- 40 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saporífero y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleoso inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente.

- 45 Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable para la vía parenteral y no tóxico, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

#### Dosificación

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una sola forma de dosificación necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y de la vía de administración particular.

En general, una formulación destinada a la administración oral en seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,01 mg a 10 mg de principio activo por kg de peso corporal combinados con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes.

5 Las formas de dosificación unitarias generalmente contendrán de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo.

Más específicamente, una formulación que comprende el compuesto 2, por ejemplo, destinada a la administración oral en seres humanos, generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,01 mg a 1 mg de agente activo por kg de peso corporal, combinados con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes.

10 Las formas de dosificación unitarias para una formulación que comprende el compuesto 2 generalmente contendrán de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de un principio activo.

Sin embargo, se entenderá fácilmente que puede ser necesario variar la dosis del principio activo administrado de acuerdo con la práctica médica bien conocida para tener en cuenta la naturaleza y gravedad de la afección o enfermedad bajo tratamiento, cualquier terapia concurrente, y la edad, peso, genotipo y sexo del paciente que recibe el tratamiento.

15 En general, en el uso terapéutico, se prevé que una composición de acuerdo con la invención se administre de tal forma que se reciba una dosis del inhibidor de HPPD (o de una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), que generalmente está en el intervalo de 0,00002 a 10 mg/kg/día, o de 0,001 a 500 mg/día, más específicamente, 0,05-10 mg/día y 0,1-5 mg/día o de 0,01 a 10 mg de agente activo por kg de peso corporal al día, administrados, si es necesario, en dosis divididas.

20 Más específicamente, para una composición que comprende el compuesto 2, en el uso terapéutico, se prevé que una composición de acuerdo con la invención se administre de forma que se reciba una dosis del inhibidor de HPPD (o de una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que generalmente está en el intervalo de 0,0002 a 1 mg/kg/día, o de 0,01 a 100 mg/día. Más específicamente, se administran entre 0,05 y 10 mg/día y de 0,1 a 5 mg/día o de 0,01 a 1 mg de agente activo por kg de peso corporal al día, si es necesario, en dosis divididas. Todos los intervalos mencionados a lo largo de esta memoria descriptiva son inclusivos. Por ejemplo, de 0,01 a 100 incluye los valores 0,01 y 100.

También puede ser deseable la dosificación intermitente del inhibidor de HPPD (o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

30 Además de la evaluación de la afección global del paciente, pueden supervisarse los efectos de la administración del inhibidor de HPPD por ensayos convencionales de química clínica y ensayos sanguíneos.

La invención se describirá a continuación por medio de los siguientes ejemplos y Figuras, de las que:

La Figura 1 es una representación de parte de una ruta que indica el metabolismo de tirosina.

Las Figuras 2 a 4 ilustran los datos medios de catalepsia por latencia de descenso de las Tablas 1.4, 1.5 y 1.6, respectivamente.

### 35 **Ejemplos**

#### Ejemplo 1

Determinación de la actividad de la enzima 4-hidroxifenil piruvato dioxigenasa (HPPD) *in vitro*

40 El método usado para determinar el efecto inhibitor de compuestos de ensayo sobre la actividad de la HPPD se basó en el procedimiento de Ellis y col. 1996 (Ellis, M.K., Whitfield, A.C., Gowans, L.A., Auton, T.R., Provan, W.M., Lock, E.A., Lee, D.L., Smith, L.L. (1996) Characterization of the interaction of 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]-4,4,6,6-tetramethyl-cyclohexane-1,3,5-trione with rat hepatic 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Chemical Research Toxicology, 9, 24-27).

45 El principio del ensayo es que la 4-hidroxifenil piruvato dioxigenasa (HPPD), una enzima que participa en el catabolismo de la tirosina, cataliza la descarboxilación oxidativa y la transposición de 4-hidroxifenilpiruvato (HPPA) en homogentisato, con la incorporación de los dos átomos de oxígeno molecular en el producto.



50 Se homogeneizó hígado de rata en tampón de la siguiente composición; sacarosa 0,25 M, EDTA 5,4 mM, base Tris 20 mM, pH 7,4 (homogeneizado del 25%) usando 6 pases de un homogeneizador de tipo Potter. El homogeneizado después se centrifugó a 1.800 g durante 10 minutos a 4°C, el sedimento se desechó y el sobrenadante se centrifugó a



17.000 g durante 15 minutos más a 4°C. Después, el sedimento se desechó y el sobrenadante se centrifugó a 110.000 g durante 80 minutos a 4°C. Se recogió el sobrenadante que contenía la enzima HPPD de esta centrifugación a 110.000 g, se almacenó congelado a -70°C y se usó en los ensayos de los compuestos de ensayo (véase más adelante).

5 El efecto del compuesto de ensayo o vehículo (DMSO al 0,04%) sobre la formación de homogentisato a partir de HPPA (es decir, la actividad de la HPPD), se determinó incubando a 37°C una mezcla de reacción que contenía tampón fosfato sódico 0,2 M (pH 7,2), ascorbato 7,1 μM, HPPA 0,2 mM, citosol de hígado de rata (2,7 mg de proteína/ml de material incubado) y compuesto de ensayo (0 - 300 nM) en un volumen total de 4 ml, y midiendo la velocidad de consumo de oxígeno. Antes de empezar la reacción enzimática por la adición de un sustrato de HPPA, la enzima y el compuesto de ensayo (inhibidor) se incubaron juntos durante 3 minutos. En ausencia de inhibidor, la velocidad de consumo de oxígeno era de 0,96 ± 0,113 μl de oxígeno/min/mg de proteína (n=10). El vehículo solo no tenía ningún efecto sobre la actividad de la HPPD.

15 La velocidad de consumo de oxígeno en presencia del compuesto de ensayo inhibidor de HPPD se expresó como un porcentaje de la velocidad de consumo de oxígeno en ausencia del inhibidor, para proporcionar un valor como un porcentaje del control. En los casos en los que se investigaron los efectos de varias concentraciones de un inhibidor, se determinó un valor de CI<sub>50</sub> (la concentración inhibidora semi-máxima de compuesto de ensayo) representando los datos usando un programa de ajuste de curvas de regresión no lineal usando un paquete de software GraphPad Prism™.

20 Los datos de la Tabla 1 muestran el porcentaje de inhibición de actividad de HPPD a dos concentraciones de 100 y 300 nM. Además, se indican los valores de CI<sub>50</sub> para el compuesto 2 y el compuesto 3.13. Los datos se expresan como valores medios de dos experimentos excepto cuando se indica. Cuando es apropiado, los valores se expresan como media ± desviación típica.

Tabla 1

| Compuesto N° | % de inhibición a 100 nM | % de inhibición a 300 nM | CI <sub>50</sub> (nM) |
|--------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 2            | 64 ± 1,6% (n=6)          | 94 ± 0,9% (n=6)          | 86 ± 2,4 (n=4)        |
| 3,20         | 57%                      |                          |                       |
| 3,21         | 10%                      | 43%                      |                       |
| 3,12         | 40%                      |                          |                       |
| 3,18         | 40%                      |                          |                       |
| 3,22         | 44%                      |                          |                       |
| 3,23         | 24%                      |                          |                       |
| 3,24         | 5%                       | 34%                      |                       |
| 3,11         | 9%                       | 45%                      |                       |
| 3,01         | 8%                       | 36%                      |                       |
| 3,15         | 37%                      |                          |                       |
| 3,25         | 5%                       | 22%                      |                       |
| 3,26         | 20 ± 6,1% (n=4)          | 43%                      |                       |
| 3,13         | 14%                      | 41%                      | 350 (n=1)             |

Ejemplo 2

25 Perfiles cinéticos de la concentración en plasma de tirosina en la rata después de dosis orales individuales de inhibidores de HPPD

30 Se determinó el perfil cinético de la concentración en plasma de tirosina en la rata para cada uno de los compuestos de ensayo inhibidores de HPPD mediante la administración de una sola dosis oral a ratas Sprague Dawley macho de 10-12 semanas de edad. Los compuestos 3.20, 3.13 y 3.26 se dosificaron a 2 mg/kg en vehículo de carboximetilcelulosa al 1% (CMC al 1%), mientras que los compuestos 3.22, 3.12, 3.15, 3.18, 3.23, 3.21, 3.11, 3.01, 3.24 y 3.25 se administraron a 10 mg/kg en CMC al 1%.

Se obtuvieron muestras de sangre para determinar la concentración en plasma de tirosina a intervalos frecuentes durante las primeras 24 horas después de la dosis, y a las 48 horas después de la dosis. Estas muestras se compararon con muestras de sangre obtenidas a partir de ratas de control que sólo recibieron un volumen equivalente del vehículo, CMC al 1%, o por comparación con muestras de control obtenidas a partir de las ratas 1 hora antes de la dosificación con el compuesto de ensayo. Antes del análisis de las muestras para determinar la concentración en plasma de tirosina, las muestras de sangre se centrifugaron a 1800 g durante 10 minutos a 4°C. Se recogió el plasma y después se filtró a través de un dispositivo de microfiltración centrífugo a 1500 g durante 30 minutos a 4°C. En plasma filtrado después se dividió en dos alícuotas y se almacenó congelado a -70°C para el posterior análisis cromatográfico de alta resolución (HPLC) de fase inversa en gradiente de la tirosina en plasma. Se analizaron alícuotas de plasma por HPLC usando una columna Hichrom S50DS2 de 250 x 4,6 mm a 30°C, eluida con una fase móvil de agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (950:50:2 v/v/v) a un caudal de 1 ml/min. La detección se realizó por un detector de matriz de diodos a 274 nm. Se realizaron patrones de tirosina apropiados junto con las muestras con fines de calibración.

El perfil cinético de la concentración en plasma de tirosina para los compuestos de ensayo 3.20, 3.13 y 3.26 se muestran en los puntos de tiempo de 1, 2, 4, 5, 12, 24 y 48 horas después de la dosis en la Tabla 1.1. Los datos mostrados son la media  $\pm$  desviación típica (n=4), excepto para el punto de tiempo de 6 horas en el que los datos se obtuvieron a partir de n=3 ratas para el grupo de control y de 3.26.

Tabla 1

| Punto de tiempo (horas) | Tirosina en plasma (nmol/ml) |                             |                             |                             |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                         | Control                      | Compuesto 3.13<br>2,0 mg/kg | Compuesto 3.26<br>2,0 mg/kg | Compuesto 3.20<br>2,0 mg/kg |
| 1                       | 84 $\pm$ 3,3                 | 158 $\pm$ 6,4               | 173 $\pm$ 9,6               | 169 $\pm$ 13,6              |
| 2                       | 78 $\pm$ 5,3                 | 209 $\pm$ 14,8              | 241 $\pm$ 24,0              | 231 $\pm$ 30,2              |
| 4                       | 72 $\pm$ 8,1                 | 324 $\pm$ 50,2              | 337 $\pm$ 53,5              | 353 $\pm$ 50,9              |
| 6                       | 68 $\pm$ 3,8                 | 461 $\pm$ 52,2              | 504 $\pm$ 72,7              | 479 $\pm$ 40,0              |
| 12                      | 66 $\pm$ 8,8                 | 801 $\pm$ 24,8              | 897 $\pm$ 140,8             | 796 $\pm$ 44,3              |
| 24                      | 86 $\pm$ 14,6                | 1281 $\pm$ 90,0             | 1987 $\pm$ 50,0             | 745 $\pm$ 171,8             |
| 48                      | 91 $\pm$ 6,9                 | 115 $\pm$ 3,0               | 2449 $\pm$ 156,8            | 96 $\pm$ 1,7                |

El perfil cinético de la concentración en plasma en tirosina para los compuestos de ensayo 3.22, 3.12, 3.15, 3.18, 3.23, 3.21, 3.11, 3.01, 3.24 y 3.25 se muestra en los puntos de tiempo de -1 hora (control previo a la dosis), 1, 3, 6, 12, 24 y 48 horas después de la dosis, en las Tablas 1.2 y 1.3. Los datos mostrados son la media  $\pm$  desviación típica (n=3), excepto para el punto de tiempo de -1 hora con el compuesto 3.23, en el que n=2 (Tabla 1.2), y para los puntos de tiempo de 3 y 6 horas con el compuesto 3.21, en los que n=2 (Tabla 1.3).

Tabla 1.2

| Tiempo (horas) | Concentración en plasma de tirosina (nmol/ml) |                 |                 |                  |                  |
|----------------|---|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|                | Compuesto 3.22                                | Compuesto 3.12  | Compuesto 3.15  | Compuesto 3.18   | Compuesto 3.23   |
| -1             | 99 $\pm$ 0,8                                  | 92 $\pm$ 3,0    | 100 $\pm$ 15,1  | 101 $\pm$ 5,1    | 118              |
| 1              | 179 $\pm$ 18,5                                | 168 $\pm$ 20,1  | 177 $\pm$ 21,7  | 177 $\pm$ 3,5    | 173 $\pm$ 22,0   |
| 3              | 319 $\pm$ 43,5                                | 289 $\pm$ 35,6  | 299 $\pm$ 18,8  | 303 $\pm$ 3,9    | 307 $\pm$ 28,0   |
| 6              | 507 $\pm$ 86,4                                | 451 $\pm$ 72,7  | 458 $\pm$ 29,4  | 504 $\pm$ 29,4   | 502 $\pm$ 37,5   |
| 12             | 1011 $\pm$ 134,8                              | 969 $\pm$ 65,2  | 671 $\pm$ 119,7 | 1027 $\pm$ 62,7  | 1041 $\pm$ 88,5  |
| 24             | 2067 $\pm$ 36,6                               | 1543 $\pm$ 91,1 | 228 $\pm$ 76,6  | 1987 $\pm$ 133,0 | 1835 $\pm$ 444,1 |
| 48             | 2377 $\pm$ 518,5                              | 114 $\pm$ 8,0   | 117 $\pm$ 11,3  | 313 $\pm$ 216,6  | 299 $\pm$ 202,8  |

Tabla 1.3

| Tiempo<br>(horas) | Concentración en plasma de tirosina (nmol/ml) |                   |                   |                   |                   |
|-------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                   | Compuesto<br>3.21                             | Compuesto<br>3.11 | Compuesto<br>3.01 | Compuesto<br>3.24 | Compuesto<br>3.25 |
| -1                | 88 ± 1,6                                      | 96 ± 7,1          | 89 ± 15,2         | 98 ± 6,5          | 105 ± 7,9         |
| 1                 | 177 ± 17,8                                    | 193 ± 22,9        | 160 ± 7,4         | 184 ± 27,8        | 162 ± 17,7        |
| 3                 | 300   | 338 ± 48,9        | 276 ± 12,9        | 313 ± 49,9        | 267 ± 19,4        |
| 6                 | 472   | 551 ± 80,7        | 445 ± 32,9        | 548 ± 83,9        | 370 ± 60,8        |
| 12                | 555 ± 39,0                                    | 1041 ± 106,0      | 666 ± 16,1        | 1008 ± 85,2       | 415 ± 152,8       |
| 24                | 181 ± 23,6                                    | 2125 ± 65,8       | 264 ± 23,5        | 2110 ± 111,1      | 136 ± 31,2        |
| 48                | 100 ± 6,4                                     | 993 ± 260,6       | 110 ± 23,9        | 2571 ± 167,7      | 100 ± 13,5        |

### Ejemplo 3

5 Eficacia del compuesto 2 y otros inhibidores de HPPD en el modelo de enfermedad de Parkinson inducida por AMPT en rata.

La eficacia del compuesto 2 y otros compuestos de ensayo inhibidores de HPPD en el modelo de enfermedad de Parkinson inducida por  $\alpha$ -metil-p-tirosina (AMPT) en rata se determinó mediante la administración de una sola dosis oral del compuesto de ensayo a ratas tratadas con AMPT. La AMPT es un inhibidor competitivo de la tirosina hidroxilasa. La ratas a las que se les ha administrado una cantidad >150 mg/kg de AMPT desarrollan un comportamiento del tipo parkinsoniano y déficits locomotores (por ejemplo, catalepsia y reducción de la actividad de levantamiento) dentro de un periodo de horas debido a la reducción de la concentración estriatal de dopamina como una consecuencia de la reducción del flujo a través de la ruta sintética de la dopamina. Los fármacos antiparkinson de reemplazo de dopamina, tales como L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-dopa), son eficaces para restaurar la función de actividad normal en este modelo de roedor (Ahlenius, S., Anden, N.E., y Engel, J. (1973). Restoration of locomotor activity in mice by low L-DOPA doses after suppression by alpha-methyltyrosine but not reserpine. Brain Res. 62, 189-199. Ahlenius, S. (1974). Reversal by L-dopa of the suppression of locomotor activity induced by inhibition of tyrosine-hydroxylase and DAbeta-hydroxylase in mice. Brain Res. 69, 57-65. Singh, A., Naidu, P.S., y Kulkarni, S.K. (2003). FK506 as effective adjunct to L-dopa in reserpine-induced catalepsy in rats. Indian J. Exp. Biol. 41, 1264-1268).

20 El compuesto de ensayo indujo una inversión de los déficits de comportamiento inducidos por AMPT y demuestra eficacia en este modelo animal de enfermedad de Parkinson.

A ratas Sprague-Dawley macho (300-350 g) se les administró una sola dosis i.p. de 225 mg/kg de AMPT y una sola dosis oral de 2 mg/kg de compuesto 2. El compuesto 2 se administró 16 horas antes de la administración de AMPT o 4 horas después de la dosis de AMPT para examinar los efectos de una gran tirosinemia (>2000 nmol/ml) y una tirosinemia sub-máxima más pequeña (<1000 nmol/ml). La evaluación del comportamiento (catalepsia y recuentos de levantamiento central) se realizó 8 horas después de la administración de AMPT, siendo éste un punto de tiempo en el que las ratas tratadas con AMPT eran claramente catalépticas. El efecto se comparó con grupos de control con vehículo apropiados (el vehículo oral era carboximetilcelulosa al 1%; CMC) y un grupo que recibió una dosis de 150 mg/kg i.p. de L-dopa.

Ocho horas después de la administración de AMPT (o vehículo), las ratas se evaluaron con respecto a la catalepsia y la actividad de levantamiento central. Durante el ensayo de catalepsia, las patas delanteras de las ratas se pusieron en una barra horizontal suspendida a 9 cm del suelo. Se midió el tiempo que tardó la rata en bajarse de la barra (latencia de descenso) permitiéndose un tiempo máximo de 3 minutos. Los recuentos de levantamiento central se determinaron durante un periodo de supervisión de 1 hora usando un sistema de supervisión de actividad automático (AM1053). Este sistema usaba una serie de haces infrarrojos para determinar la actividad y movilidad de cada animal. Cada jaula tenía 48 haces infrarrojos, 24 en cada uno de dos niveles dispuestos en una rejilla de 19,6 x 39,2 cm con un espaciado de 25,4 mm. La rejilla inferior medía el movimiento horizontal x, y, mientras que la rejilla superior medía el movimiento de levantamiento. El detector de actividad funcionaba contando el número de veces que los haces cambiaban de un estado interrumpido a no interrumpido y después aumentando los contadores relevantes. Los recuentos de levantamiento central aumentaban cuando un animal había interrumpido un haz en el nivel superior y no había interrumpido ninguno de los otros dos haces, detectando de esta manera levantamiento cuando la ratas no usaban las paredes de la jaula para apoyarse. En la Tabla 1.4 se muestra la latencia de descenso (segundos) y los recuentos de levantamiento central para seis grupos de tratamiento 8 horas después de la administración de AMPT.

Tabla 1.4

| Grupo Número | Grupo de Tratamiento                       | Catalepsia media<br>Latencia de descenso<br>(s) | Recuento medio de levantamientos<br>centrales |
|--------------|--|---|---|
| 1            | vehículo de AMPT + vehículo de compuesto 2 | 2 ± 0,1   | 277 ± 61                                      |
| 2            | vehículo de AMPT + compuesto 2 (+4 horas)  | 12 ± 4,3  | 485 ± 108                                     |
| 3            | AMPT + vehículo de compuesto 2             | 78 ± 11,1 **                                    | 13 ± 8*                                       |
| 4            | AMPT + compuesto 2 (-16 horas)             | 27 ± 5,4 <sup>++</sup>                          | 364 ± 74 <sup>++</sup>                        |
| 5            | AMPT + compuesto 2 (+4 horas)              | 27 ± 6,7 <sup>++</sup>                          | 298 ± 57 <sup>++</sup>                        |
| 6            | AMPT + L-dopa (+6,5 horas)                 | 25 ± 6,9 <sup>++</sup>                          | 258 ± 71 <sup>+</sup>                         |

Los datos representan la media ± error típico de la media para n=12.

\* p<0,05, \*\* p<0,01 significado estadístico en comparación con el grupo de vehículo de AMPT + vehículo de compuesto 2 (1); +p<0,05, ++ p<0,01 significado estadístico en comparación con el grupo tratado con AMPT + vehículo de compuesto 2 (3); ANOVA de una vía seguido de ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

Los grupos de tratamiento fueron los siguientes: a un grupo de control de vehículo (1) se le administró vehículo de AMPT (solución salina i.p.) + vehículo de compuesto 2 (CMC al 1% oral); al grupo de compuesto 2 (2) se le administró vehículo de AMPT (solución salina i.p.) + 2 mg/kg de compuesto 2 oral; al grupo de AMPT (3) se le administraron 225 mg/kg de AMPT i.p. + vehículo de compuesto 2 (CMC al 1% oral); a dos grupos (4 y 5) se les administró una sola dosis i.p. de 225 mg/kg de AMPT y una sola dosis oral de 2 mg/kg de compuesto 2. En uno de estos grupos (4), el compuesto 2 se administró 16 horas antes de la administración de AMPT, y en el otro grupo (5), se administró 4 horas después de la dosificación de AMPT. Estos grupos se compararon con un grupo de control positivo (6) dosificado con 225 mg/kg de AMPT i.p. + 150 mg/kg de L-dopa i.p. 6,5 horas después de la dosis de AMPT. La L-dopa se administró con un inhibidor de dopa descarboxilasa periférico (benserazida) a 100 mg/kg i.p.

El compuesto 2 revirtió sustancialmente la catalepsia inducida por AMPT y fue tan eficaz como 150 mg/kg de L-dopa a este respecto. Los dos regímenes de dosificación de compuesto 2 fueron igualmente eficaces, indicando que una tirosinemia submáxima es suficiente para invertir el efecto de AMPT. El compuesto 2 también revirtió los déficits inducidos por AMPT en el recuento de levantamientos centrales tan eficazmente como la L-dopa.

El análisis de la concentración en plasma de tirosina a partir de muestras obtenidas inmediatamente después de la evaluación del comportamiento confirmó una tirosinemia sustancial (media = 2205 ± 238 nmol/ml) en las ratas a las que se administró compuesto 2 16 horas antes de AMPT, y una tirosinemia sub-máxima (media = 345 ± 45 nmol/ml) en las ratas que recibieron compuesto 2 y 4 horas después de la dosis de AMPT.

En conclusión, una sola dosis oral de 2 mg/kg de compuesto 2 es eficaz para revertir la catalepsia inducida por AMPT y los déficits de levantamiento central en el modelo enfermedad de Parkinson inducida por AMPT en rata. Estos efectos se producen en puntos de tiempo posteriores a la dosificación cuando las concentraciones en plasma de tirosina se elevan a >345 nmol/ml. El compuesto 2 es tan eficaz como la L-dopa en este modelo animal de la enfermedad.

En una segunda y tercera series de experimentos, se evaluó la eficacia de ocho compuestos de ensayo inhibidores de HPPD distintos en el modelo de enfermedad de Parkinson inducida por AMPT en rata (Tablas 1.5 y 1.6). A ratas Sprague-Dawley macho (300-350 g) se les administró una sola dosis i.p. de 225 mg/kg de AMPT y una sola dosis oral de 10 mg/kg del compuesto de ensayo inhibidor de HPPD 1 o 16 horas antes (-16 o -1 horas) de la administración de AMPT. La evaluación del comportamiento (catalepsia y recuento de levantamientos centrales) se realizó 8 horas después de la administración de AMPT. El efecto se comparó con un grupo de control de vehículo y un grupo que recibió AMPT solo.

Tabla 1.5

| Grupo Número | Grupo de Tratamiento                              | Catalepsia media<br>Latencia de descenso (s) | Recuento medio de levantamientos centrales |
|--------------|---|--|--|
| 1            | Control de vehículo (solución salina + CMC al 1%) | 2 ± 0.2                                      | 417 ± 120                                  |
| 2            | AMPT + CMC al 1%                                  | 86 ± 18,5***                                 | 76 ± 25*                                   |
| 3            | AMPT + compuesto 3.23 (-16 horas)                 | 10 ± 3,0***                                  | 273 ± 63                                   |
| 4            | AMPT + compuesto 3.18 (-16 horas)                 | 12 ± 4,6***                                  | 359 ± 116 <sup>+</sup>                     |
| 5            | AMPT + compuesto 3.24 (-16 horas)                 | 15 ± 8,9***                                  | 189 ± 36                                   |
| 6            | AMPT + compuesto 3.11 (-16 horas)                 | 9 ± 2,7***                                   | 303 ± 53                                   |

Los datos representan la media ± error típico de la media para n=12.

\* p<0,05, \*\*\* p<0,001 significado estadístico en comparación con el grupo de control de vehículo (1);

+p<0,05, +++p<0,001 significado estadístico en comparación con el grupo de AMPT + CMC al 1% (2); ANOVA de una vía seguido de ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

5 Los compuestos de ensayo 3.23, 3.18, 3.24 y 3.11 revirtieron sustancialmente la catalepsia inducida por AMPT. Los déficits inducidos por AMPT en los recuentos medios de levantamientos centrales también se revirtieron parcialmente por todos los compuestos de ensayo, aunque esto alcanzó únicamente significado estadístico con el compuesto de ensayo 3.18. Los datos demuestran eficacia de estos compuestos en este modelo animal de la enfermedad de Parkinson.

Tabla 1.6

| Grupo Número | Grupo de Tratamiento                              | Catalepsia media<br>Latencia de descenso (s) | Recuento medio de levantamientos centrales |
|--------------|---|--|--|
| 1            | Control de vehículo (solución salina + CMC al 1%) | 2 ± 0,3                                      | 529 ± 71                                   |
| 2            | AMPT + CMC al 1%                                  | 131 ± 16,1***                                | 48 ± 13***                                 |
| 3            | AMPT + compuesto 3.12 (-16 horas)                 | 16 ± 4,2***                                  | 211 ± 65                                   |
| 4            | AMPT + compuesto 3.20 (-16 horas)                 | 8 ± 1,8***                                   | 409 ± 50***                                |
| 5            | AMPT + compuesto 3.01 (-1 hora)                   | 11 ± 3,0***                                  | 88 ± 26                                    |
| 6            | AMPT + compuesto 3.15 (-1 hora)                   | 23 ± 8,0***                                  | 199 ± 54                                   |

Los datos representan la media ± error típico de la media para n=12.

\*\*\* p<0,001 significado estadístico en comparación con el grupo de control de vehículo (1);

+++p<0,001 significado estadístico en comparación con el grupo de AMPT + CMC al 1% (2); ANOVA de una vía seguido de ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

10 Los compuestos de ensayo 3.12, 3.20, 3.01 y 3.15 revirtieron sustancialmente la catalepsia inducida por AMPT. Los déficits inducidos por AMPT en el recuento medio de levantamientos centrales también se revirtieron parcialmente por todos los compuestos de ensayo, aunque esto sólo alcanzó significado estadístico con el compuesto de ensayo 3.20. Los datos demuestran la eficacia de estos compuestos en este modelo animal de la enfermedad de Parkinson.

En conclusión, una sola dosis oral de 10 mg/kg de cualquiera de los ocho compuestos de ensayo inhibidores de HPPD (3.23, 3.18, 3.24, 3.11, 3.12, 3.20, 3.01 y 3.15) es eficaz para revertir la catalepsia inducida por AMPT, y revertir parcial o completamente los déficits de levantamiento central en el modelo de enfermedad de Parkinson inducida por AMPT en rata. Estos efectos se producen en puntos de tiempo en los que están elevadas las concentraciones en plasma de

5

tirosina.

## REIVINDICACIONES

1. El uso de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona (compuesto 2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.
- 5 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha enfermedad es la enfermedad de Parkinson.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el medicamento comprende el compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto adicional que también es capaz de inhibir la 4-hidroxifenilpivurato dioxigenasa (HPPD) en un animal.
- 10 4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende un agonista de dopamina.
5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende levodopa y un inhibidor de descarboxilasa.
- 15 6. Un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista de dopamina y un medio para su administración a un animal.
7. Un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa y un medio para su administración a un animal.
- 20 8. Un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa y un inhibidor de descarboxilasa y un medio para su administración a un animal.
9. Un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de catecol-O-metil transferasa y un medio para su administración a un animal.
- 25 10. Un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de monoamina oxidasa y un medio para su administración a un animal.
11. Un kit que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto adicional que también es capaz de inhibir la HPPD en un animal y un medio para su administración a un animal.
- 30 12. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo el compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto adicional que también es capaz de inhibir la HPPD en un animal, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agonista de dopamina, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de levodopa junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de levodopa y un inhibidor de descarboxilasa, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de catecol-O-metil transferasa, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de HPPD y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de monoamina oxidasa y un medio para su administración a un animal.
18. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, que está en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.
- 50

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que está en una forma apetecible adecuada para la administración oral seleccionada del grupo que consiste en: comprimidos; pastillas; cápsulas duras; suspensiones acuosas; suspensiones oleosas; emulsiones; polvos dispersables; gránulos dispersables; jarabes y elixires.
- 5 20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que está destinada al uso oral y ésta en forma de cápsulas de gelatina dura o blanda.
21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que está en una forma adecuada para administración parenteral.
- 10 22. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto 2 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21 para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad neurodegenerativa.
23. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que se trata dicha enfermedad.
24. Un compuesto o una composición para su uso en la reivindicación 22 o la reivindicación 23, en el que dicho animal es un ser humano.
- 15 25. Un compuesto una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.



FIGURA 1

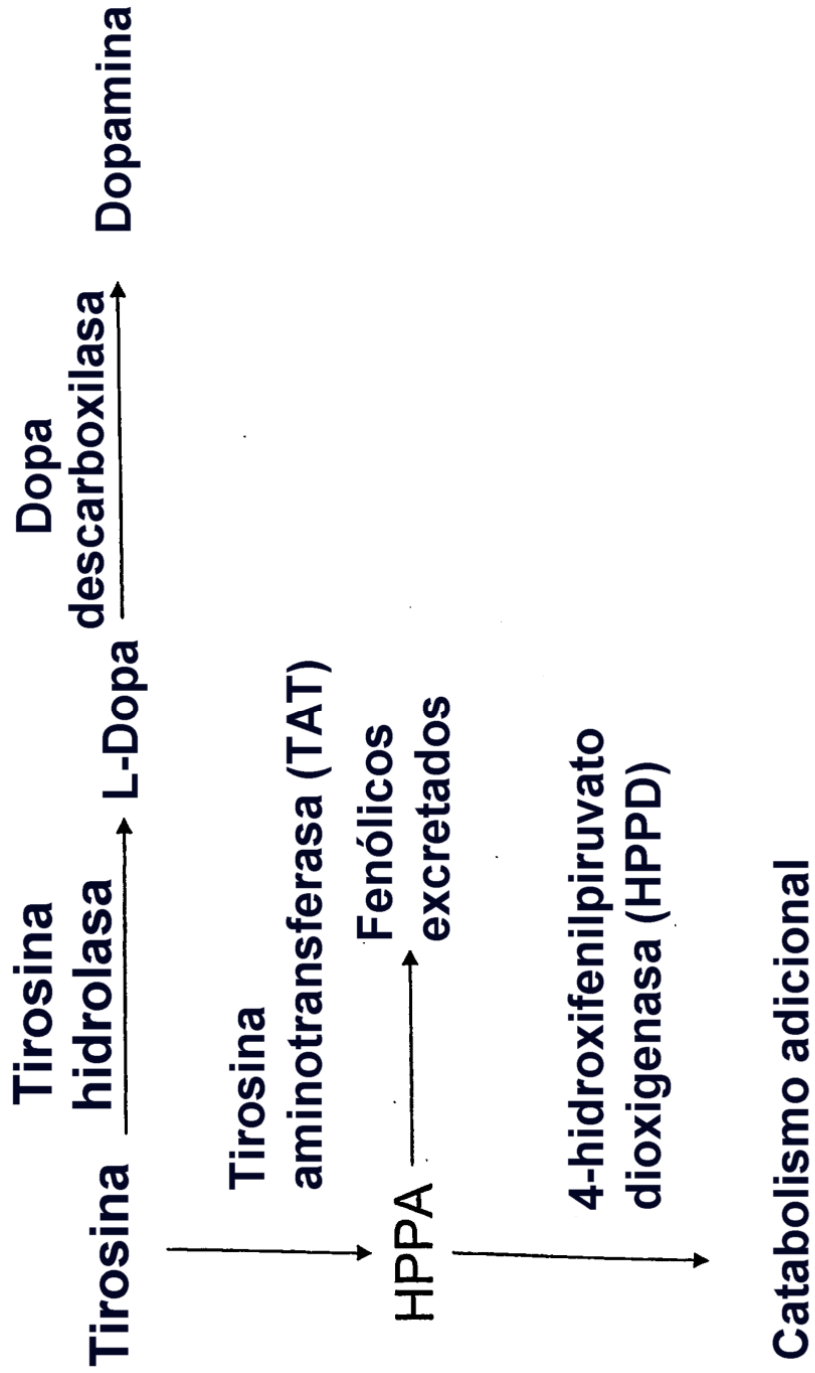
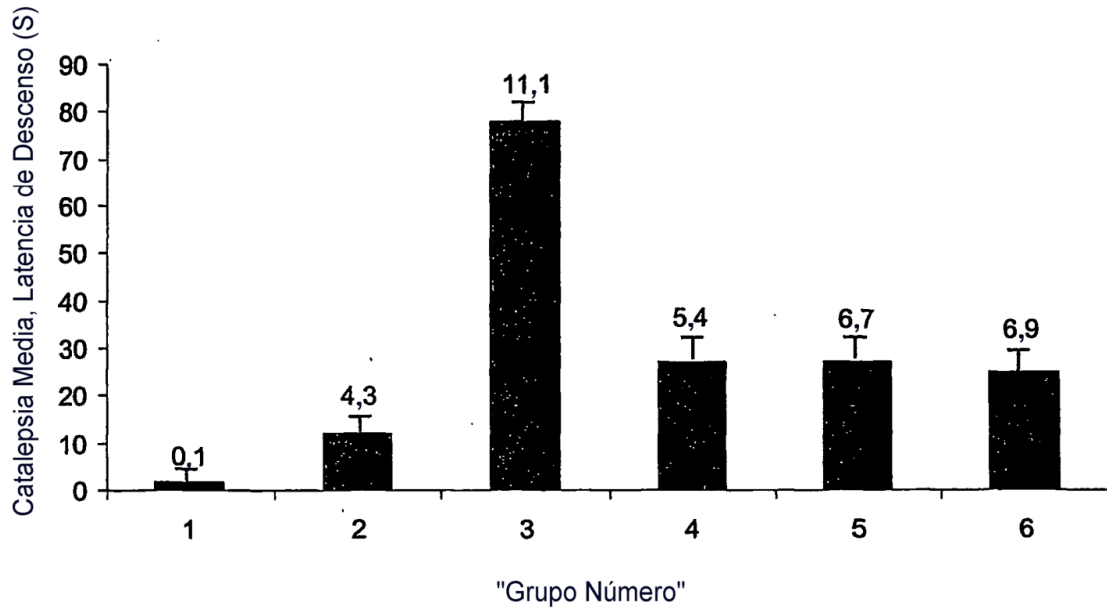


FIGURA 2

TABLA 1.4 - Catalepsia Media, Latencia de Descenso (s)



**FIGURA 3**

TABLA 1.5 - Catalepsia Media, Latencia de Descenso (s)

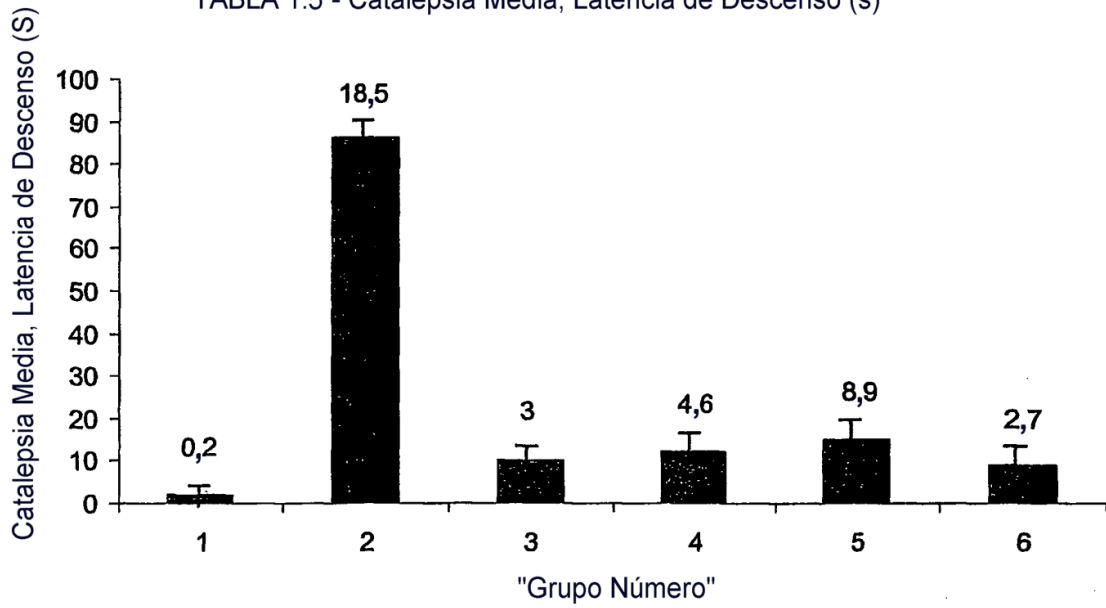


FIGURA 4

TABLA 1.6 - Catalepsia Media, Latencia de Descenso (s)

