



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 888**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02745972 .6**
96 Fecha de presentación : **11.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1433480**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

54 Título: **Medicamento que contiene un derivado de pirimidina.**

30 Prioridad: **13.07.2001 JP 2001-213338**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2011

73 Titular/es: **BTG INTERNATIONAL LIMITED**
5 Fleet Place
London EC4M 7RD, GB

72 Inventor/es: **Oda, Tomiichiro;**
Uryu, Shigeko y
Tokuhiro, Shinya

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 888 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

Medicamento que contiene un derivado de pirimidina

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un fármaco para enfermedades centrales (particularmente enfermedad de Alzheimer), o un fármaco para enfermedad de Alzheimer en la que las microglías están activadas (particularmente aquella en la que las microglías están activadas por β -amiloide), en el que un derivado de pirimidina es el componente activo; y al uso de un derivado de pirimidina para producir un medicamento para tratar enfermedades centrales (particularmente enfermedad de Alzheimer) o un medicamento para tratar enfermedad de Alzheimer en la que las microglías están activadas (particularmente aquella en la que las microglías están activadas por β -amiloide).

10 [Tecnología precedente]

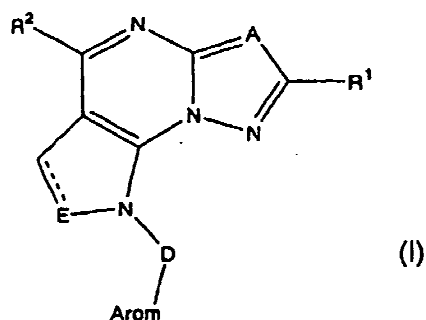
15 La inmunoglobulina, los linfocitos T y similares no están presentes en el sistema nervioso central y así se cree generalmente que las reacciones inmunitarias se producen allí menos fácilmente que en el tejido periférico. Sin embargo, se ha presentado recientemente que el TGF(factor de crecimiento transformante) β , la IL-1, la IL-6 y otros de tales citoquinas y complementos se han confirmado presentes en las máculas geriátricas – una de las características distintivas de la enfermedad de Alzheimer – además de la proteína de β -amiloide (A β), que es su principal componente estructural; que estos no son introducidos por sangre periférica sino que son producidos por células del cerebro; y que las reacciones inmunitarias se producen incluso en el sistema nervioso central. Se cree que las microglías son las células que representan el papel principal en reacciones inmunitarias del cerebro. Las células microgliales están presentes específicamente en el cerebro, son fagocitantes, producen y excretan diversas citoquinas y radicales libres, etc., y lo que se conoce de su naturaleza hasta la fecha sugiere que son similares en muchos aspectos a los macrófagos. Con la enfermedad de Alzheimer, una fuerte reacción microglial activada acompaña a las máculas geriátricas y la degeneración neurofibrilar. Se cree que la retirada de los productos patológicos de las mismas es el propósito original de la activación de las microglías, pero las máculas geriátricas y similares son insolubles y por lo tanto intratables y, a la inversa, se cree que los complementos, las citoquinas, los radicales libres y similares producidos por las microglías dañan los neurocitos circundantes. Por ejemplo, se ha presentado que las microglías activadas in vitro por lipopolisacárido (LPS) y citoquina producen NO y son tóxicas para los neurocitos, o que alguno de los factores producidos son tóxicos solo para los neurocitos y no tienen efecto sobre astrocitos, oligodendrocitos o células de Schwann. También hay informes que sugieren la posibilidad de que durante la formación de máculas geriátricas, además, las microglías contribuyan a la conversión y la progresión de placas difusas que no son tóxicas para las células, hasta placas compactas en las que los neurocitos circundantes son degenerativos. Por otra parte, como existen informes de que las microglías son activadas por A β , se ha sugerido que la activación de las microglías puede estar ampliamente relacionada con la degeneración neural en la enfermedad de Alzheimer.

35 Por lo tanto, se anticipa que un compuesto que pueda suprimir la activación de las microglías debida a A β será eficaz como un fármaco para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

40 El componente activo de la invención es un derivado de pirimidina y, aunque se sabe que los derivados de pirimidina tienen un efecto vasodilatador y un efecto de disminución de la presión sanguínea (patentes japonesas no examinadas S51-141896 y S52-116497, y J. Med. Chem. 1980, 23, 927-937) y que tienen un efecto beneficioso contra la caquexia (patente japonesa no examinada H2-76880), no se conoce su efecto como un fármaco para enfermedades centrales. Adicionalmente, EP1238979 divulga compuestos heterocíclicos condensados como antagonistas de hormona liberadora de corticotropina.

[Divulgación de la invención]

45 Como resultado de una investigación diligente sobre el efecto farmacológico de los derivados de pirimidina, los presentes inventores perfeccionaron la presente invención sobre el descubrimiento de que un derivado de pirimidina o una de sus sales farmacológicamente aceptables actúa como un excelente fármaco para enfermedades centrales (particularmente enfermedad de Alzheimer) y como un fármaco para enfermedad de Alzheimer en la que las microglías están activadas (particularmente en la que las microglías están activadas por β -amiloide). La presente invención es un fármaco para enfermedades centrales (particularmente enfermedad de Alzheimer) y un fármaco para enfermedad de Alzheimer en la que las microglías están activadas (particularmente en la que las microglías están activadas por β -amiloide) que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) posterior, o una de sus sales farmacológicamente aceptables, como componente activo



(en la fórmula, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₆, A representa un grupo de fórmula CH, un átomo de carbono sustituido con un átomo de halógeno, o un átomo de nitrógeno, D representa un grupo alquileo C₁-C₆ o un grupo alquileo C₁-C₆ sustituido con un átomo de halógeno, E representa un grupo de fórmula CH₂, un grupo de fórmula CHR³ (en la fórmula, R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆), un grupo de fórmula CH o un átomo de carbono sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, Arom representa un grupo arilo, un grupo arilo que tiene de 1 a 3 grupos sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de "grupos sustituyentes del grupo α", un grupo heteroarilo o un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 3 grupos sustituyentes elegidos de "grupos sustituyentes del grupo α", y la parte representada por -----

10 es un enlace sencillo o un doble enlace;

"grupos sustituyentes del grupo α":

átomos de halógeno,

grupos alquilo C₁-C₆, y

grupos alquilo C₁-C₆).

15 En la fórmula general (I) mencionada anteriormente, el "grupo alquilo C₁-C₆" en R¹, R², E y los "grupos sustituyentes del grupo α" pueden ser, por ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo, y es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, y de forma particularmente preferible un grupo metilo.

25 En la fórmula general (I) mencionada anteriormente, el "grupo cicloalquilo C₃-C₆" en R² puede ser, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado cíclico saturado de 3 a 6 miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y es preferiblemente un grupo hidrocarbonado cíclico saturado de 3 a 4 miembros, y de forma particularmente preferible un grupo ciclopropilo.

En la fórmula general (I) mencionada anteriormente, el "átomo de halógeno" en A, D y los "grupos sustituyentes del grupo α" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

30 En la fórmula general (I) mencionada anteriormente, el "grupo alquileo C₁-C₆" en D puede ser, por ejemplo, un grupo alquileo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono tal como metileno, metilmetileno (-CH(CH₃)-), dimetilmetileno (-C(CH₃)₂-), etileno, propileno, trimetileno, tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 3-metiltrimetileno, pentametileno o hexametileno, y es preferiblemente un grupo alquileo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, y de forma particularmente preferible un grupo metileno, etileno o metilmetileno.

35 En la fórmula general (I) mencionada anteriormente, el "grupo arilo" en Arom puede ser, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado aromático de 6 a 14 átomos de carbono tal como fenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo o antraceno, y es preferiblemente un grupo fenilo.

40 En la fórmula general (I) mencionada anteriormente, el "grupo heteroarilo" en Arom puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de azufre, átomos de oxígeno y/o átomos de nitrógeno tal como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y

es preferiblemente un grupo piridilo.

En la fórmula general (I) mencionada anteriormente, el "grupo alquiloxi C₁-C₆" en los " grupos sustituyentes del grupo α" se refiere a un "grupo alquilo C₁-C₆" mencionado anteriormente unido a un átomo de oxígeno, y es, por ejemplo, un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2-metilbutoxi, neo-pentiloxi, hexiloxi, 4-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi o 2,3-dimetilbutoxi, y preferiblemente un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

Compuestos preferidos representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente son compuestos en los que

- 1) R¹ es un átomo de hidrógeno,
- 2) R² es un grupo ciclopropilo o un grupo metilo,
- 3) A es un átomo de nitrógeno,
- 4) D es un grupo etileno, un grupo metilmetileno o un grupo metileno,
- 5) E es un grupo de fórmula CH o un átomo de carbono sustituido con un grupo metilo,
- 6) E es un grupo de fórmula CH,
- 7) Arom es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno,
- 8) Arom es un grupo fenilo, un grupo o-clorofenilo o un grupo o-fluorofenilo,
- 9) Arom es un grupo fenilo, y
- 10) ----- es un enlace sencillo.

En la presente invención, "enfermedades centrales" se seleccionan de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Pick, disquinesia tardía y trastorno obsesivo, y se refiere particularmente a la enfermedad de Alzheimer.

Otro modo de la presente invención es un medicamento para el uso en el tratamiento de dicho mamífero (particularmente un ser humano) de enfermedades centrales (particularmente enfermedad de Alzheimer), o enfermedad de Alzheimer en la que las microglías están activadas (particularmente en la que las microglías están activadas por β-amiloide), que comprende un compuesto de la fórmula general (I) mencionada anteriormente. Un modo adicional de la presente invención es un medicamento para suprimir la activación de las microglías que comprende un compuesto de la fórmula general (I) mencionada anteriormente.

En otro modo más de la presente invención, un compuesto de la fórmula general (I) mencionada anteriormente se usa para producir un medicamento para tratar dichas enfermedades centrales (particularmente enfermedad de Alzheimer) o un medicamento para tratar enfermedad de Alzheimer en la que las microglías están activadas (particularmente en la que las microglías están activadas por β-amiloide).

Ejemplos específicos de compuestos preferidos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Las abreviaturas usadas en la Tabla 1 a continuación son como siguen.

Me: grupo metilo

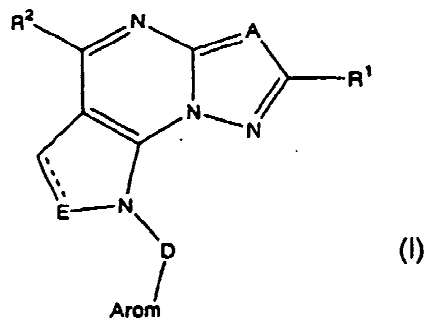
es: enlace sencillo

de: doble enlace

cPr: grupo ciclopropilo

Ph: grupo fenilo

[Tabla 1]



Compuesto número	R ¹	R ²	A	D	E	-----	Arom
1	H	H	N	CH ₂	CH ₂	es	Ph
2	H	Me	N	CH ₂	CH ₂	es	Ph
3	H	cPr	N	CH ₂	CH ₂	es	Ph
4	H	H	CH	CH ₂	CH ₂	es	Ph
5	H	Me	CH	CH ₂	CH ₂	es	Ph
6	H	cPr	CH	CH ₂	CH ₂	es	Ph
7	H	H	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	Ph
8	H	Me	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	Ph
9	H	cPr	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	Ph
10	H	H	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	Ph
11	H	Me	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	Ph
12	H	cPr	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	Ph
13	H	H	N	CH(Me)	CH ₂	es	Ph
14	H	Me	N	CH(Me)	CH ₂	es	Ph
15	H	cPr	N	CH(Me)	CH ₂	es	Ph
16	H	H	CH	CH(Me)	CH ₂	es	Ph
17	H	Me	CH	CH(Me)	CH ₂	es	Ph
18	H	cPr	CH	CH(Me)	CH ₂	es	Ph
19	H	H	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	Ph
20	H	Me	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	Ph
21	H	cPr	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	Ph

ES 2 358 888 T3

(continuación)							
Compuesto número	R ¹	R ²	A	D	E	-----	Arom
22	H	H	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	Ph
23	H	Me	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	Ph
24	H	cPr	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	Ph
25	H	H	N	CH ₂	CH(Me)	es	Ph
26	H	Me	N	CH ₂	CH(Me)	es	Ph
27	H	cPr	N	CH ₂	CH(Me)	es	Ph
28	H	H	CH	CH ₂	CH(Me)	es	Ph
29	H	Me	CH	CH ₂	CH(Me)	es	Ph
30	H	cPr	CH	CH ₂	CH(Me)	es	Ph
31	H	H	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	Ph
32	H	Me	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	Ph
33	H	cPr	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	Ph
34	H	H	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	Ph
35	H	Me	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	Ph
36	H	cPr	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	Ph
37	H	H	N	CH(Me)	CH(Me)	es	Ph
38	H	Me	N	CH(Me)	CH(Me)	es	Ph
39	H	cPr	N	CH(Me)	CH(Me)	es	Ph
40	H	H	CH	CH (Me)	CH (Me)	es	Ph
41	H	Me	CH	CH(Me)	CN(Me)	es	Ph
42	H	cPr	CH	CH(Me)	CH(Me)	es	Ph
43	H	H	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	Ph
44	H	Me	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	Ph
45	H	cPr	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	Ph
46	H	H	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	Ph
47	H	Me	CH	C(Me) ₂	CH (Me)	es	Ph
48	H	cPr	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	Ph
49	H	H	N	CH ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph

ES 2 358 888 T3

(continuación)							
Compuesto número	R ¹	R ²	A	D	E	-----	Arom
50	H	Me	N	CH ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
51	H	cPr	N	CH ₂	CH ₁	es	2-Cl-Ph
52	H	H	CH	CH ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
53	H	Me	CH	CH ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
54	H	cPr	CH	CH ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
55	H	H	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
56	H	Me	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
57	H	cPr	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
58	H	H	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
59	H	Me	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
60	H	cPr	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
61	H	H	N	CH(Me)	CH ₂	es	2-Cl-Ph
62	H	Me	N	CH(Me)	CH ₂	es	2-Cl-Ph
63	H	cPr	N	CH(Me)	CH ₂	es	2-Cl-Ph
64	H	H	CH	CH(Me)	CH ₂	es	2-Cl-Ph
65	H	Me	CH	CH(Me)	CH ₂	es	2-Cl-Ph
66	H	cPr	CH	CH(Me)	CH ₂	es	2-Cl-Ph
67	H	H	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
68	H	Me	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
69	H	cPr	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
70	H	H	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
71	H	Me	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
72	H	cPr	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-Cl-Ph
73	H	H	N	CH ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
74	H	Me	N	CH ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
75	H	cPr	N	CH ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
76	H	H	CH	CH ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
77	H	Me	CH	CH ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph

ES 2 358 888 T3

(continuación)

Compuesto número	R ¹	R ²	A	D	E	-----	Arom
78	H	cPr	CH	CH ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
79	H	H	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
80	H	Me	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
81	H	cPr	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
82	H	H	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
83	H	Me	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
84	H	cPr	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
85	H	H	N	CH(Me)	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
86	H	Me	N	CH(Me)	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
87	H	cPr	N	CH(Me)	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
88	H	H	CH	CH(Me)	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
89	H	Me	CH	CH(Me)	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
90	H	cPr	CH	CH(Me)	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
91	H	H	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
92	H	Me	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
93	H	cPr	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
94	H	H	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
95	H	Me	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
96	H	cPr	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-Cl-Ph
91	H	H	N	CH ₂	CH	de	2-Cl-Ph
98	H	Me	N	CH ₂	CH	de	2-Cl-Ph
99	H	cPr	N	CH ₂	CH	de	2-Cl-Ph
100	H	H	CH	CH ₂	CH	de	2-Cl-Ph
101	H	Me	CH	CH ₂	CH	de	2-Cl-Ph
102	H	cPr	CH	CH ₂	CH	de	2-Cl-Ph
103	H	H	N	(CH ₂) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
104	H	Me	N	(CH ₂) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
105	H	cPr	N	(CH ₂) ₂	CH	de	2-Cl-Ph

ES 2 358 888 T3

(continuación)							
Compuesto número	R ¹	R ²	A	D	E	-----	Arom
106	H	H	CH	(CH ₂) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
107	H	Me	CH	(CH ₂) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
108	H	cPr	CH	(CH ₂) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
189	H	H	N	CH(Me)	CH	de	2-Cl-Ph
110	H	Me	N	CH(Me)	CH	de	2-Cl-Ph
111	H	cPr	N	CH(Me)	CH	de	2-Cl-Ph
112	H	H	CH	CH(Me)	CH	de	2-Cl-Ph
113	H	Me	CH	CH(Me)	CH	de	2-Cl-Ph
114	H	cPr	CH	CH(Me)	CH	de	2-Cl-Ph
115	H	H	N	C(Me) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
116	H	Me	N	C(Me) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
117	H	cPr	N	C(Me) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
118	H	H	CH	C(Me) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
119	H	Me	CH	C(Me) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
120	H	cPr	CH	C(Me) ₂	CH	de	2-Cl-Ph
121	H	H	N	CH ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
122	H	Me	N	CH ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
123	H	cPr	N	CH ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
124	H	H	CH	CH ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
125	H	Me	CH	CH ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
126	H	cPr	CH	CH ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
127	H	H	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
128	H	Me	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
129	H	cPr	N	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
130	H	H	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
131	H	Me	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
132	H	cPr	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
133	H	H	N	CH(Me)	CH ₂	es	2-F-Ph

ES 2 358 888 T3

(continuación)							
Compuesto número	R ¹	R ²	A	D	E	-----	Arom
134	H	Me	N	CH(Me)	CH ₂	es	2-F-Ph
135	H	cPr	N	CH(Me)	CH ₂	es	2-F-Ph
136	H	H	CH	CH(Me)	CH ₂	es	2-F-Ph
137	H	Me	CH	CH(Me)	CH ₂	es	2-F-Ph
138	H	cPr	CH	CH(Me)	CH ₂	es	2-F-Ph
139	H	H	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
140	H	Me	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
141	H	cPr	N	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
142	H	H	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
143	H	Me	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
144	H	cPr	CH	C(Me) ₂	CH ₂	es	2-F-Ph
145	H	H	N	CH ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
146	H	Me	N	CH ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
147	H	cPr	N	CH ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
148	H	H	CH	CH ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
149	H	Me	CH	CH ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
150	H	cPr	CH	CH ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
151	H	H	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
152	H	Me	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
153	H	cPr	N	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
154	H	H	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
155	H	Me	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
156	H	cPr	CH	(CH ₂) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
157	H	H	N	CH(Me)	CH(Me)	es	2-F-Ph
158	H	Me	N	CH(Me)	CH(Me)	es	2-F-Ph
159	H	cPr	N	CH(Me)	CH(Me)	es	2-F-Ph
160	H	H	CH	CH(Me)	CH(Me)	es	2-F-Ph
161	H	Me	CH	CH(Me)	CH(Me)	es	2-F-Ph

(continuación)

Compuesto número	R ¹	R ²	A	D	E	-----	Arom
162	H	cPr	CH	CH(Me)	CH(Me)	es	2-F-Ph
163	H	H	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
164	H	Me	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
165	H	cPr	N	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
166	H	H	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
167	H	Me	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
168	H	cPr	CH	C(Me) ₂	CH(Me)	es	2-F-Ph
169	Me	H	N	CH ₂	CH ₂	es	Ph
170	Me	Me	N	CH ₂	CH ₂	es	Ph
171	Me	cPr	N	CH ₂	CH ₂	es	Ph
172	Me	H	CH	CH ₂	CH ₂	es	Ph
173	Me	Me	CH	CH ₂	CH ₂	es	Ph
174	Me	cPr	CH	CH ₂	CH ₂	es	Ph

De los compuestos mostrados anteriormente, se prefieren los compuestos 2, 3, 5, 6, 8, 9, 14, 15, 20, 21, 26, 27, 32, 33, 38, 39, 44, 45, 50, 51, 56, 57, 62, 63, 68, 69, 74, 75, 80, 81, 86, 87, 92, 93, 98, 99, 104, 105, 110, 111, 116, 117, 122, 123, 128, 129, 134, 135, 140, 141, 146, 147, 152, 153, 158, 159, 164, 165, 170 y 171; se prefieren más los compuestos 2, 5, 8, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 135, 141, 147, 153, 159 y 165; y se prefieren aún más los compuestos 2, 5, 8, 9, 14, 20, 50, 74, 98, 122 y 146.

Las sales farmacológicamente aceptables de compuestos de la invención de la fórmula (I) mencionada anteriormente son sales por adición, por ejemplo, hidroháluros tales como sales de hidrófloruro, hidrócloruro, hidrobromuro e hidroyoduro; sales de ácidos inorgánicos tales como sales de nitrato, perclorato, sulfato, fosfato; sales de ácidos alcanó(inferior)-sulfónicos opcionalmente sustituidos con un átomo de flúor, tales como sales de metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; sales de ácidos arilsulfónicos tales como sales de bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como sales de acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tales como sales de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico y ácido aspártico.

Debe apuntarse que los compuestos (I) de la invención también pueden existir en forma solvatada, incluyendo como un hidrato, y la presente invención incluye estas formas solvatadas. Por otra parte, los compuestos (I) de la invención pueden contener un carbono asimétrico, y en tales casos la presente invención incluye los isómeros ópticos, y mezclas de isómeros que contienen cualquier proporción de los mismos.

Los compuestos de la invención de la fórmula (I) mencionada anteriormente pueden producirse fácilmente de acuerdo con métodos de producción divulgados en las patentes japonesas no examinadas S51-141896 y H2-76880, y en J. Med. Chem. 1980, 23, 927-937; específicamente, el compuesto 9 puede producirse como el compuesto 68 de J. Med. Chem. 1980, 23, 927-937, el compuesto 8 puede producirse como en el ejemplo de trabajo 45 de la patente japonesa no examinada S51-141896, el compuesto 14 puede producirse como en el ejemplo de trabajo 44 de la patente japonesa no examinada S51-141896 y el compuesto 2 puede producirse como en el ejemplo de trabajo 1 de la patente japonesa no examinada H2-76880.

[Modo óptimo de la invención]

5 Cuando se usan compuestos de la invención de la fórmula general (I) mencionada anteriormente y sus sales farmacológicamente aceptables en medicina, particularmente para los usos mencionados anteriormente, pueden usarse como tales o mezclados con un excipiente o diluyente farmacológicamente aceptable adecuado, y pueden administrarse oralmente como comprimidos, gránulos o una dispersión o un jarabe o similares, o no oralmente como un agente para inyección, un supositorio, una pasta o un agente para uso externo.

10 Estas preparaciones pueden producirse mediante métodos conocidos usando aditivos tales como excipientes (por ejemplo, excipientes orgánicos tales como: derivados sacáricos tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; pulalano; y excipientes inorgánicos tales como: derivados de silicato tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato cálcico y aluminato de metasilicato magnésico; fosfatos tales como hidrogenofosfato cálcico; carbonatos tales como carbonato cálcico y sulfatos tales como sulfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico y sales de estearato metálico tales como estearato cálcico y estearato magnésico; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas y esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato sódico; glicol; ácido fumárico; benzoato sódico; leucina DL; Laurilsulfatos tales como Laurilsulfato sódico y Laurilsulfato magnésico; ácidos silícicos tales como ácido silícico anhidro e hidrato de ácido silícico; y los derivados de almidón mencionados anteriormente), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y macrogol, y compuestos similares a los excipientes mencionados anteriormente), agentes desintegrantes (por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa sódica internamente reticulada; y celulosas de almidón químicamente modificadas tales como carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico y polivinilpirrolidona reticulada), emulsionantes (por ejemplo, arcillas coloidales tales como bentonita y Veegum; hidróxidos metálicos tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; tensioactivos aniónicos tales como Laurilsulfato sódico y estearato cálcico; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos tales como polioxietilén-álquil-éter, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán y éster de ácido graso de sacarosa), estabilizantes (ésteres de ácido paraoxibenzoico tales como metilparabén y propilparabén; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), saborizantes y perfumes (por ejemplo, edulcorantes, saborizantes ácidos, fragancias y similares usados comúnmente) y diluyentes.

20

25

30 La dosis depende de los síntomas, la edad y similares, y habitualmente para los adultos el mínimo es 1 mg (preferiblemente 5 mg) y el máximo es 1000 mg (preferiblemente 500 mg) por administración, con de 1 a 6 administraciones al día dependiendo de los síntomas.

Ejemplos

[Ejemplos de trabajo]

35 Los siguientes compuestos de la invención se usaron en los ejemplos de trabajo.

Compuesto 9 (en lo sucesivo denominado "compuesto A"),

Compuesto 8 (en lo sucesivo denominado "compuesto B"),

Compuesto 14 (en lo sucesivo denominado "compuesto C"),

Compuesto 146 (en lo sucesivo denominado "compuesto D"),

40 Compuesto 122 (en lo sucesivo denominado "compuesto E"),

Compuesto 74 (en lo sucesivo denominado "compuesto F"),

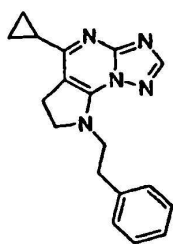
Compuesto 50 (en lo sucesivo denominado "compuesto G"),

Compuesto 2 (en lo sucesivo denominado "compuesto H"),

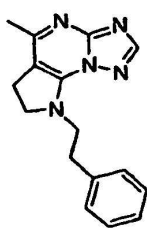
Compuesto 53 (en lo sucesivo denominado "compuesto I"),

45 Compuesto 98 (en lo sucesivo denominado "compuesto J") y

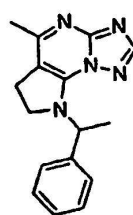
Compuesto 20 (en lo sucesivo denominado "compuesto K").



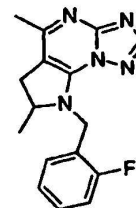
Compuesto A



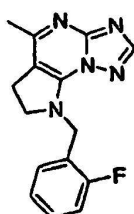
Compuesto B



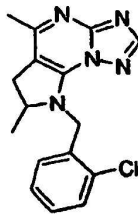
Compuesto C



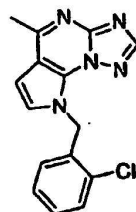
Compuesto D



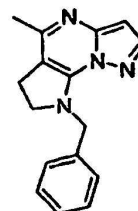
Compuesto E



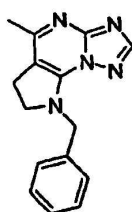
Compuesto F



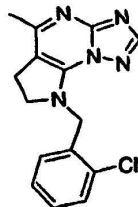
Compuesto G



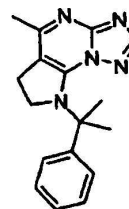
Compuesto H



Compuesto I



Compuesto J



Compuesto K

Ejemplo de trabajo 1

- 5 Supresión de la activación de las microglías provocada por β -amiloide. Macrófagos de la cavidad abdominal de ratón se prepararon como sigue para el uso como un modelo para las microglías. Un ratón (C3H/He, N, macho, 7-10 semanas de edad; Nippon SLC) fue sometido a dislocación de las vertebrales cervicales y a continuación se pulverizó con etanol al 70%, la piel del abdomen se abrió dejando la capa muscular, de 5 a 7 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato) se inyectaron en la cavidad abdominal usando una aguja para inyección de 24 G, el lomo se apretó firmemente, a continuación se extrajo solución para inyección de la cavidad abdominal usando una aguja para inyecciones de 23 G. Las células de la solución recogida se sedimentaron centrífugamente (900 rpm, 5 minutos) y se lavaron usando PBS, a continuación, 8×10^4 /pocillo se inocularon en una microplaca de 96 pocillos en solución de cultivo (DMEM (Sigma), FBS (Gibco) al 10%, 100 U/ml de penicilina + 100 μ g/ml de estreptomina (Sigma)) y se cultivaron en una incubadora de CO_2 al 5%/aire al 95% a 37°C . La cantidad de monóxido de nitrógeno producida se tomó como un indicador de la activación de macrófagos. Específicamente, los macrófagos se incubaron durante 72 horas en presencia de 1) A β 1-42 (20 μ g/ml; Sigma) y 2) A β 1-42 y el compuesto de prueba, a continuación se añadieron 50 μ l de reactivo de Griess (N-(1-naftil)etilendiamina (Sigma) al 0,1%, sulfanilamida (Sigma) al 1%, H_3PO_4 al 3%) a 50 μ l del sobrenadante, y se midió la absorbancia de luz a 570 nm. Debe apuntarse que este experimento se efectuó en solución de cultivo que contenía interferón γ de ratón (250 U/ml; genzyme techne) y polimixina B (10 μ g/ml; Sigma). Además, las mismas operaciones se realizaron usando zimosano A (140

ng/ml: Molecular Probes) o LPS (500 pg/ml: Sigma) en lugar de A β , como controles. Para LPS, se usó medio de cultivo que contenía sólo interferón y de ratón.

5 La concentración cuando la absorbancia en presencia de 2) A β y compuesto de prueba era 50% de la absorbancia cuando 1) sólo se añadía A β 1-42 se tomó como IC₅₀, y la actividad del compuesto se estimó en términos de este valor. Los resultados se muestran en la Tabla 2 posteriormente.

[Tabla 2]

Test compuesto	IC ₅₀ (μ g/ml)		
	β -amiloide	zimosano A	LPS
Compuesto A	0,4	> 5	> 5
Compuesto B	0,5	> 5	> 5
Compuesto C	0,4	> 5	> 5
Compuesto D	2,3	> 5	> 5
Compuesto E	3,2	> 5	> 5
Compuesto F	3,6	> 5	> 5
Compuesto G	3,8	> 5	> 5
Compuesto H	4,0	> 5	> 5
Compuesto I	4,3	> 5	> 5
Compuesto J	5,0	> 5	> 5
Compuesto K	5,0	> 5	> 5

10 Como está claro a partir de la tabla, el compuesto de la invención suprimía selectivamente la actividad de macrófagos debida a β -amiloide. El compuesto de la invención es útil como un fármaco para la enfermedad de Alzheimer.

Ejemplo de trabajo 2

Supresión de la muerte de neurocitos

15 Células granulares cerebelares se prepararon como sigue. El cerebelo de una rata (Wistar, 7 días de edad: Nippon SLC) se extirpó, se trató con papaína (9 U/ml, 15 minutos) para dispersar las células y a continuación se suspendió en solución de cultivo (MEM (Sigma), KCl 20 mM, Hepes 20 mM, FBS (Gibco) al 10%, 100 U/ml de penicilina + 100 μ g/ml de estreptomycin (Sigma)). Las células granulares cerebelares preparadas se inocularon a $1,5 \times 10^5$ células/pocillo sobre una microplaca de 96 pocillos que se había revestido de antemano con 25 μ g/ml de poli-L-lisina. Al día siguiente, se añadió AraC (10 μ M: Sigma) y el día de cultivo 8 el sistema se suministró al experimento. Macrófagos de la cavidad abdominal (preparados como en el ejemplo de trabajo 1) se añadieron a las células granulares cerebelares el día de cultivo 8 y, después de 24 horas, se añadieron A β 1-42 (20 μ g/ml: Sigma) y compuesto de prueba. Después de la incubación durante 72 horas, se midió la muerte de neurocitos. Debe apuntarse que el experimento se efectuaba en solución de cultivo que contenía interferón y de ratón (250 U/ml: genzyme techne) y polimixina B (10 μ g/ml: Sigma).

25 La muerte celular posterior al cultivo se determinó al ensayar la actividad de LDH (deshidrogenación de lactato) libre usando un estuche de ensayo de LDH (Promega).

La concentración cuando la muerte celular era 50% de aquella con la presencia de compuesto de prueba se tomó como IC₅₀, y la actividad supresora de la muerte de neurocitos del compuesto se estimó en términos de este valor.

Los resultados se muestran en la Tabla 3 posteriormente.

[Tabla 3]

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (mg/ml)
Compuesto CH ₂	0,5

5 Como está claro a partir de la tabla, el compuesto de la invención inhibía la muerte de neurocitos debida a activación de macrófagos inducida por Aβ. El compuesto de la invención es útil como un fármaco para la enfermedad de Alzheimer.

Ejemplos de producción

Ejemplo de producción 1

Cápsulas duras

10 100 mg de compuesto A en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato magnésico se cargan en cápsulas de gelatina duras de tipo de dos componentes estándar para producir cápsulas unitarias simples, que a continuación se lavan y se secan.

Ejemplo de producción 2

Cápsulas blandas

15 Una mezcla de compuesto B y aceite digerible tal como aceite de habas de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva se prepara y se inyecta en gelatina usando una bomba de intercambio directo para obtener cápsulas blandas que contienen 100 mg de componente activo, que a continuación se lavan y se secan.

Ejemplo de producción 3

Comprimidos

20 Se preparan comprimidos de acuerdo con un método común que usa 100 mg de compuesto C, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato magnésico, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Si se desea, se aplica un revestimiento.

Ejemplo de producción 4

Suspensión

25 Se prepara una suspensión tal que 5 ml contengan 100 mg de compuesto D en forma de polvo fino, 100 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol (Farmacopea Japonesa) y 0,025 ml de vainillina.

Ejemplo de producción 5

Crema

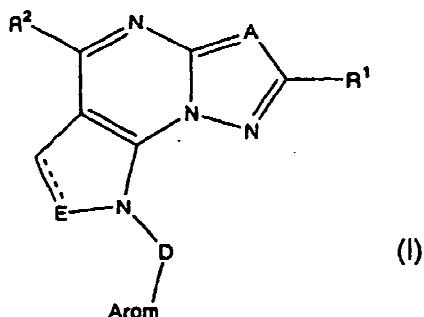
30 Se prepara una crema al mezclar 100 mg de compuesto E en forma de polvo fino en 5 g de crema que comprende 40% de vaselina blanca, 3% de cera microcristalina, 10% de lanolina, 5% de Span 20, 0,3% de Tween 20 y 41,7% de agua.

[Ventajas de la invención]

35 La invención de la presente solicitud tiene una actividad excelente y es útil como un fármaco para enfermedades centrales (particularmente enfermedad de Alzheimer) y como un fármaco para enfermedad de Alzheimer en la que las microglías están activadas (particularmente en la que las microglías están activadas por β-amiloide).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I)



5 o una de sus sales farmacológicamente aceptables o solvatos, para el uso en el tratamiento de enfermedades centrales, en donde la enfermedad central se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Pick, disquinesia tardía y trastorno obsesivo

en el que

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,

10 R² representa a grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₆,

A representa un grupo de fórmula CH, un átomo de carbono sustituido con un átomo de halógeno, o un átomo de nitrógeno,

D representa un grupo alquileo C₁-C₆ o un grupo alquileo C₁-C₆ sustituido con un átomo de halógeno,

15 E representa un grupo de fórmula CH₂, un grupo de fórmula CHR³ (en la fórmula, R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆), un grupo de fórmula CH o un átomo de carbono sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆,

Arom representa un grupo arilo, un grupo arilo que tiene de 1 a 3 grupos sustituyentes idénticos o diferentes elegidos de "grupos sustituyentes del grupo α", un grupo heteroarilo o un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 3 grupos sustituyentes elegidos de "grupos sustituyentes del grupo α", y

la parte representada por -----

20 es un enlace sencillo o un doble enlace;

"grupos sustituyentes del grupo α":

átomos de halógeno,

grupos alquilo C₁-C₆, y

grupos alquilo C₁-C₆.

25 2. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno

3. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es un grupo ciclopropilo o un grupo metilo.

4. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es un átomo de nitrógeno.

30 5. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es un grupo etileno, un grupo metilmetileno o un grupo metileno.

6. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es un grupo metileno o un grupo

metilmetileno.

7. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E es un grupo de fórmula CH o un átomo de carbono sustituido con un grupo metilo.

8. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E es un grupo de fórmula CH.

5 9. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo arilo de Arom se selecciona del grupo que consiste en fenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno, y en el que el grupo heteroarilo de Arom se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

10 10. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo arilo de Arom es un grupo fenilo y el grupo heteroarilo de Arom es un grupo piridilo.

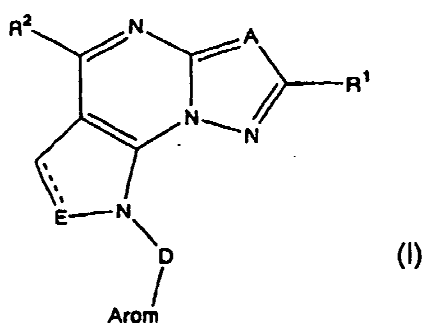
11. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Arom es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno.

15 12. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Arom es un grupo fenilo, un grupo O-clorofenilo o un grupo O-fluorofenilo

13. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Arom es un grupo fenilo.

14. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que ----- es un enlace sencillo.

15. Un compuesto representado por la fórmula general (I)



20 o una de sus sales farmacológicamente aceptables o solvatos, para el uso en el tratamiento de enfermedades centrales, en donde la enfermedad central se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Pick, disquinesia tardía y trastorno obsesivo

en el que

R¹ representa H o un grupo metilo,

25 R² representa H, Me o ciclopropilo,

A representa un grupo de fórmula CH o un N,

D representa CH₂, (CH₂)₂, CH(Me) o C(Me)₂;

E representa un grupo de fórmula CH, CH₂ o CH(Me);

Arom representa un grupo fenilo, un grupo 2-clorofenilo o un grupo 2-fluorofenilo, y

30 ----- es un enlace sencillo o un doble enlace;

en donde

(i) cuando ----- es un enlace sencillo, entonces:

R¹ es H o Me;

E representa un grupo de fórmula CH₂ o CH(Me); y en donde cuando R¹ es Me, entonces

D es CH₂;

5 E es CH₂; y

Arom es fenilo; y

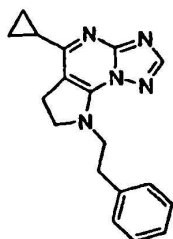
(ii) cuando ----- es un doble enlace, entonces

R¹ es H,

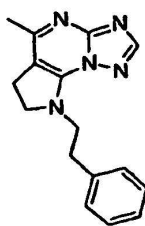
E es CH y

10 Arom es 2-clorofenilo.

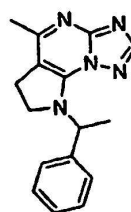
16. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



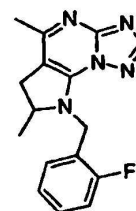
Compuesto A



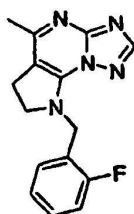
Compuesto B



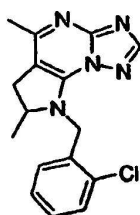
Compuesto C



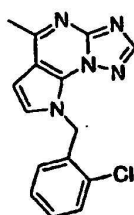
Compuesto D



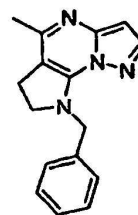
Compuesto E



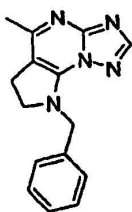
Compuesto F



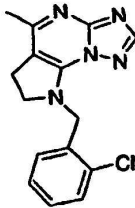
Compuesto G



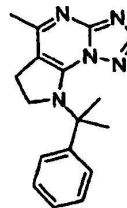
Compuesto H



Compuesto I



Compuesto J



Compuesto K

17. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 de un isómero óptico de un compuesto de la fórmula I o una mezcla de isómeros ópticos de un compuesto de la fórmula I.

18. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación o la reivindicación 15, en el que la enfermedad central es enfermedad de Alzheimer.

5