



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 995**

51 Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)
C07D 277/50 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06778713 .5**
96 Fecha de presentación : **29.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1898908**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Nuevos compuestos químicos y sus utilidades como medicamento.**

30 Prioridad: **01.07.2005 FR 05 07023**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.08.2011

73 Titular/es: **TROPHOS**
Parc Scientifique Luminy, Case 931
13288 Marseille Cedex 9, FR

72 Inventor/es: **Chaimbault, Corinne;**
Drouot, Cyrille;
Jamot, Laure;
Pruss, Rebecca y
Simon, Céline

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 995 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

Nuevos compuestos químicos y sus utilidades como medicamento

5 La presente invención se ubica en el ámbito de la farmacia, particularmente en el ámbito del tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Muy particularmente, concierne a una familia de compuestos químicos para los cuales se ha podido demostrar una actividad neuroprotectora.

Siendo ciertos miembros de dicha familia compuestos nuevos jamás descritos, la invención concierne a estos productos nuevos, a su procedimiento de síntesis así como a ciertos compuestos intermedios de síntesis que son nuevos ellos mismos.

10 La presente invención concierne igualmente a composiciones que comprenden los compuestos de la familia, la utilización de dichos compuestos a título de medicamentos, particularmente en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

15 Los procesos neurodegenerativos se caracterizan por la disfunción y la muerte de las neuronas que acarrea la pérdida de las funciones neurológicas mediadas por el cerebro, la médula espinal (sistema nervioso central, SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Pueden ser el resultado, entre otros, de traumatismo, de exposición a toxinas o de situaciones patológicas reagrupadas bajo la expresión de enfermedades o afecciones neurodegenerativas.

Sin pretender ser exhaustivo, se pueden citar entre las patologías más importantes que se caracterizan por un proceso degenerativo:

- 20 - las enfermedades crónicas neurodegenerativas, hereditarias o esporádicas, particularmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Huntington (EH), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), las amiotrofias espinales (AE), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la esclerosis en placas (EM), la adrenoleucodistrofia, la epilepsia, las demencias, la esquizofrenia, los síndromes neurológicos asociados al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA);
- 25 - las lesiones neuronales vinculadas al envejecimiento;
- las neuropatías periféricas hereditarias o lesionales, como las enfermedades de Fabry, de Charcot-Marie-Tooth, de Krabbe, las leucodistrofias, las neuropatías diabéticas y las inducidas por los tratamientos anticancerosos;
- 30 - los traumatismos del cerebro, de los nervios periféricos o de la médula espinal;
- las isquemias del cerebro o de la médula espinal después de un accidente cerebro-vascular, o inducidas por una falta de riego sanguíneo;
- las degeneraciones hereditarias, lesionales o vinculadas al envejecimiento de las neuronas sensoriales de la visión, como las degeneraciones maculares, las retinitis pigmentarias, o las degeneraciones del nervio óptico inducidas por los glaucomas;
- las degeneraciones hereditarias, traumáticas o vinculadas al envejecimiento de las neuronas sensoriales del oído que conlleva una disminución o una pérdida de la audición.

35 Un gran número de enfermedades neurodegenerativas se caracteriza por la aparición de mutaciones en ciertas proteínas que tienen como consecuencia una alteración de la conformación de dichas proteínas. Estas mutaciones son a menudo responsables de una ganancia o de una pérdida de una o varias funciones vinculadas a la expresión de estas proteínas mutadas.

40 La alteración estructural de las proteínas mutadas conlleva la formación de agregados insolubles, ubiquitinación, en las células afectadas como la que ya ha sido descrita para la enfermedad de Parkinson (EP), para las demencias por cuerpos de Lewy, (Demencia por cuerpos de Lewy), para la enfermedad de Huntington (EH), para las ataxias espinocerebelosas (SCA, por sus siglas en inglés), para la enfermedad de Kennedy o atrofia muscular espino-bulbar (SBMA, por sus siglas en inglés), para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o aparte de esas células como ha sido descrito para la enfermedad de Alzheimer (EA).

45 Esta descripción es más particularmente correcta para las enfermedades neurodegenerativas producidas por la expansión de codones CAG (que codifican la glutamina) en la parte codificadora o reguladora de un gen. Por otro lado, en el texto, estas enfermedades neurodegenerativas podrán ser designadas bajo el nombre de "degeneraciones neuronales por poliglutaminas". En efecto, tales mutaciones inducen modificaciones de las interacciones proteicas puestas en práctica normalmente por la proteína no mutada; interacciones que regulan la actividad neuronal en su conjunto. Tales enfermedades comprenden, pero no están restringidas a:

- 50 - la enfermedad de Huntington, donde múltiples repeticiones de codones "glutamina" (más de 36 repeticiones) en el gen IT-15 que codifica la proteína huntingtina, produce la pérdida de neuronas del cuerpo estriado y de la corteza,
- la enfermedad de Kennedy (o atrofia muscular espino-bulbar, SBMA), donde múltiples repeticiones de codones "glutamina" (más de 40 codones) en el gen del receptor de andrógenos producen la pérdida de neuronas motoras lumbares,
- 55 - la ataxia espinocerebelosa (SCA, por sus siglas en inglés) del tipo I (o SCA-1), donde múltiples repeticiones del aminoácido glutamina (más de 41 aminoácidos) en la ataxina-1 producen la pérdida de neuronas del cerebelo y del tronco cerebral,

- la enfermedad de Machado-Joseph (o SCA-3), donde múltiples repeticiones del aminoácido glutamina (más de 68 aminoácidos) en la proteína MJD-1 producen la pérdida de neuronas de la médula espinal y del cerebelo,
 - la SCA-6 donde las repeticiones polimorfas de CAG se expresan en el canal de calcio dependiente del voltaje alfa 1A,
 - 5 - la SCA-7, en la cual la mutación portada sobre la ataxina-7 está asociada, además de a la degeneración cerebro-espinal, a una degeneración retiniana,
 - la atrofia Dentado-rubro-pallido-luysiana (DRPLA, por sus siglas en inglés), donde múltiples repeticiones de los codones "glutamina" (más de 49 codones) en la parte codificadora de la atrofina es la causa de la pérdida de neuronas del globus pallidus y de los núcleos dentado-rubrales y subtalámicos.
- 10 Se pueden citar aún otras atrofias espinocerebelosas caracterizadas por una degeneración de la médula espinal y de otras regiones cerebrales, como, por ejemplo
- o la SCA-2 cuya mutación es portada sobre el cromosoma 12,
 - o la ataxia de Friedreich portada sobre el cromosoma 9 con múltiples repeticiones de codones GAA en el seno de un intrón, que perturban la expresión de la frataxina (proteína mitocondrial),
 - 15 o la ataxia con deficiencia selectiva en vitamina E portada sobre el cromosoma 8, que se expresa por una carencia de alfa-TTP (siglas en inglés de Proteína de Transferencia de Tocoferol) (deficiencia en vitamina E),
 - o la epilepsia mioclónica de fibras inconexas que se expresa por una mutación del ADN mitocondrial,
 - o el síndrome de encefalopatía mitocondrial,
 - o la ataxia-telangiectasia portada sobre el cromosoma 11 en el gen ATM, y
 - 20 o la ataxia cerebelosa juvenil de Nikali, portada sobre el cromosoma 10.

Un enfoque terapéutico de estas patologías pasa por la neuroprotección, es decir, el mantenimiento de las células nerviosas en su estado fisiológico natural, incluso el restablecimiento de un estado fisiológico normal en las células nerviosas patológicas.

- 25 Uno de los enfoques terapéuticos para proteger las neuronas de la muerte, descritos en la técnica anterior, es el aporte de proteínas neurotróficas. Estas proteínas, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), el factor neurotrófico ciliar (CNTF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento de los nervios (NGF, por sus siglas en inglés), el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF, por sus siglas en inglés), son sintetizadas en el curso del desarrollo embrionario o después de la lesión en el adulto. Estos factores de crecimiento favorecen la supervivencia, la maduración y la diferenciación de las células neuronales. Además,
- 30 inhiben los mecanismos apoptóticos, activan múltiples vías de sobrevivir y protegen gran número de poblaciones neuronales.

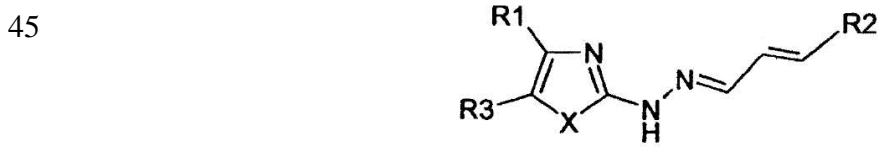
La técnica anterior propone pues la utilización de estos factores de crecimiento en el tratamiento de la mayor parte de las degeneraciones neuronales. Pero otras vías están igualmente descritas en la técnica anterior, como, por ejemplo, la corrección de las disfunciones neuronales precoces por una acción que no implica el mimetismo trófico.

- 35 No obstante, y sin denigrar los esfuerzos de la ciencia a fin de hacer progresar los tratamientos de las enfermedades neurodegenerativas, no existe actualmente tratamiento plenamente eficaz para detener las degeneraciones neuronales, particularmente las degeneraciones neuronales por poliglutamina.

- 40 Todas las patologías neurodegenerativas, particularmente las descritas anteriormente, deberían responder a un tratamiento neuroprotector administrado en un estado precoz de la enfermedad con una mejora duradera de las funciones neuronales preservadas y una reducción de la progresión de la patología.

La demandante, tras largas investigaciones, ha puesto en evidencia las propiedades terapéuticas particularmente en el tratamiento o la prevención de las afecciones neurodegenerativas, de compuestos químicos que responden a la fórmula I, de los cuales algunos son compuestos nuevos.

Así, la invención tiene por primer objeto compuestos químicos nuevos que responden a la fórmula I



en la que

- 50 X representa un heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre o nitrógeno, estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo alquilo;
- R1 y R2 representan un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;
- R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo, con la excepción de los compuestos
- 55 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;

- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
 - 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
 - ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
 - cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
 - cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables.

Según la invención, las sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, propiónico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos, tales como los ácidos metano o etanosulfónicos, arilsulfónicos, tales como los ácidos benceno o paratoluenosulfónicos, o carboxílicos. Preferentemente, según la invención, las sales de adición son el clorhidrato, el tartrato y el metanosulfonato.

Según la invención, se entiende por

- grupo alquilo, un radical carbonado que tenga de 1 hasta 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico. Por radical carbonado que tenga de 1 hasta 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, se entiende un radical elegido entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo y hexilo. Según la invención, un grupo alquilo preferido es un radical metilo.
 - grupo cicloalquilo, un radical derivado de un núcleo carbonado saturado cíclico que tenga de 3 hasta 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo que tengan de 1 hasta 4 átomos de carbono, lineal o ramificado.
- Por radical derivado de un núcleo carbonado saturado cíclico que tenga de 3 hasta 6 átomos de carbono, se entiende un radical elegido entre los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Según la invención, un grupo cicloalquilo preferido es un radical ciclohexilo.
- grupo arilo, un radical derivado de un núcleo carbonado aromático cíclico o policíclico que tenga de 6 hasta 10 átomos de carbono, eventualmente sustituido una o varias veces. Los sustituyentes pueden ser elegidos entre un átomo de halógeno, un radical alquilo que tenga de 1 hasta 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo o varios átomos de halógeno, con un radical hidroxilo, con un grupo amino, o con un radical alcoxi que tenga de 1 hasta 3 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo 1,3-dioxolilo, un grupo carbonilo, un grupo metilsulfona o un grupo amino eventualmente mono o disustituido con una cadena de alquilo de 1 hasta 3 átomos de carbono; preferentemente, según la invención, el grupo arilo es un fenilo eventualmente sustituido como se indica anteriormente;
 - grupo heteroarilo, un radical monocíclico aromático del cual el ciclo presenta 5 o 6 átomos y que incluye ya 1 o 2 átomos de nitrógeno ya 1 átomo de oxígeno. Preferentemente, según la invención, el grupo heteroarilo preferido se elige entre los grupos pirimidina y piridina.
 - grupo carbonilo, un grupo aldehído, alquilcetona, amida, eventualmente sustituido con una cadena de alquilo, ácido carboxílico o éster de alquilo.

Según una forma preferente de la invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que X representa un átomo de azufre.

Según otra forma preferente de la invención, los compuestos de fórmula I son aquellos para los cuales, siendo todo idéntico por otro lado a lo que se ha descrito anteriormente, R1 es un radical fenilo sustituido en posición para con un átomo de cloro, con un grupo metilo o trifluorometilo, o en posición meta con un grupo hidroxilo, o un radical fenilo disustituido en orto con un grupo metoxi y en para con un átomo de cloro, o en orto con un grupo metilo y en para con un grupo hidroxilo, o en meta con un átomo de flúor y en para con un átomo de cloro.

Según aún otra forma preferente de la invención, los compuestos de la fórmula I son aquellos para los que, siendo todo idéntico por otro lado a lo que se ha descrito anteriormente, R2 es un radical piridin-4-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, o un radical benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o un radical fenilo o fenilo sustituido con un grupo nitro, ciano, metoxi, amino,

metilsulfona, amida, metilcetona, hidroximetilo o hidroxilo en posición meta, o fenilo sustituido en posición orto con un grupo metoxi, metilo, un átomo de flúor o de cloro, o fenilo sustituido en posición para con un átomo de flúor.

Según aún otra forma preferente de la invención, los compuestos de la fórmula I son aquellos en los que, siendo todo idéntico por otro lado a lo que se ha descrito anteriormente, R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5 Según una forma aún más preferente de la invención, los compuestos de fórmula I son aquellos en los que

X representa un átomo de azufre,

R3 es un átomo de hidrógeno,

10 R1 es un radical fenilo sustituido en posición para con un átomo de cloro, con un grupo trifluorometilo, o en posición meta con un grupo hidroxilo, o un radical fenilo disustituido en orto con un grupo metoxi y en para con un átomo de cloro, o en orto con un grupo metilo y en para con un grupo hidroxilo, o en meta con un átomo de flúor y en para con un átomo de cloro,

15 R2 es un radical piridin-4-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, o un radical benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o un radical fenilo o fenilo sustituido con un grupo nitro, ciano, amino, metilsulfona, amida, metilcetona, hidroximetilo, hidroxilo o metoxi en posición meta, o fenilo sustituido en posición orto con un grupo metoxi, metilo, un átomo de flúor o de cloro, o fenilo sustituido en posición para con un átomo de flúor.

Así, los compuestos nuevos preferidos según la invención son

- la 3-(2-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 20 - la 3-(2-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(3-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-metilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 25 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-clorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - el 3-((E)-3-[[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenol;
 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 30 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 35 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-cloro-2-metoxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 1-[3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenil]-etanon;
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - el 3-metil-4-(2-{N'-[(E)-3-fenilprop-2-en-(E)-iliden]-hidrazino}-tiazol-4-il)-fenol;
 - 40 - el [3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenil]-metanol;
 - la 3-(4-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-benzamida;
- y muy particularmente la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil)-2-tiazolil] hidrazona; el 3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenol; la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil)-2-tiazolil] hidrazona y la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil)-2-tiazolil] hidrazona.

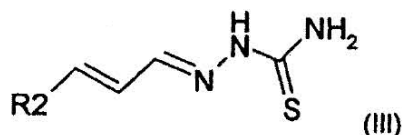
45 La presente invención tiene igualmente por objeto procedimientos de preparación de los nuevos compuestos de fórmula I.

Según un aspecto particular de la invención, cuando el compuesto de fórmula I deseado es un compuesto en el que X representa un átomo de azufre, teniendo R1, R2 y R3 los significados descritos anteriormente, la invención tiene por objeto un procedimiento en el que se hace reaccionar una α -bromocetona de fórmula II



en la que R1 y R3 pueden tener los significados indicados anteriormente,

55 con un compuesto de fórmula III



en la que R2 puede tener el significado indicado anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I esperado.

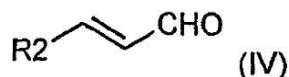
En las condiciones preferentes de puesta en práctica del procedimiento anteriormente descrito, la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III se realiza en cantidad equimolar,

- en un mínimo de disolvente adaptado, como, por ejemplo, etanol absoluto,
- a una temperatura comprendida entre 40 y 90°C, preferentemente entre 50 y 80°C, y durante un tiempo comprendido entre 10 y 30 horas, preferentemente entre 15 y 20 horas.

Los compuestos de fórmula II son derivados conocidos, descritos (Tetrahedron 2003, 59(8), 1317-1325; JOC, 2003, 68(4), 1594-1596) y/o comerciales.

Ciertos compuestos de fórmula III, que sirven de intermedios en la síntesis, son nuevos.

Dicho procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula III se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV,



en la que R2 puede tener los significados indicados anteriormente, con la tiosemicarbazida para obtener el compuesto nuevo de fórmula III esperado.

En las condiciones preferentes de puesta en práctica del procedimiento anteriormente descrito, la reacción del compuesto de fórmula IV se realiza en cantidad equimolar de tiosemicarbazida en un mínimo de disolvente adaptado, tal como el metanol anhidro, a reflujo durante un tiempo comprendido entre 1 hora y 3 horas.

Los compuestos de fórmula IV son derivados conocidos, descritos (Org. Lett. 2003, 5(5), 777-780) y/o comerciales.

Según aún otro aspecto, la invención tiene por objeto composiciones, particularmente composiciones farmacéuticas o medicamentos, comprendiendo al menos un compuesto de fórmula I, con la excepción de los compuestos

- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- ácido 2-[[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol] carboxílico;
- ácido 2-[[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol] carboxílico;
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además al menos otro ingrediente terapéuticamente activo, para una utilización simultánea, separada o repartida en el tiempo, particularmente durante un tratamiento en un sujeto que padece una patología neurodegenerativa.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender ventajosamente uno o varios excipientes o vehículos inertes, es decir, farmacéuticamente inactivos y no tóxicos. Se pueden citar, por ejemplo, soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc., compatibles con un uso farmacéutico y conocidos del especialista. Las composiciones pueden contener uno o varios agentes o vehículos elegidos entre los dispersantes, solubilizadores, estabilizadores, conservantes, etc. Agentes o vehículos utilizables en las formulaciones (líquidas y/o

inyectables y/o sólidas) son particularmente la metilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, las ciclodextrinas, el polisorbato 80, el manitol, la gelatina, la lactosa, aceites vegetales o animales, la acacia, etc. Las composiciones pueden ser formuladas bajo forma de suspensión inyectable, geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas de gel, cápsulas, etc., eventualmente por medio de formas galénicas o de dispositivos que aseguren una liberación prolongada y/o retardada. Para este tipo de formulación, se utiliza ventajosamente un agente tal como la celulosa, carbonatos o almidones.

La cantidad de compuesto de fórmula I según la invención presente en la composición terapéutica se puede modular de forma para obtener una tasa circulante de principio activo necesaria para la obtención del efecto terapéutico deseado para un paciente particular, una composición, un modo de administración, y esto sin toxicidad para el paciente.

La cantidad elegida dependerá de múltiples factores, en particular de la vía de administración, de la duración de la administración, del momento de la administración, de la velocidad de eliminación del compuesto, del o de los diferentes productos utilizados en combinación con el compuesto, de la edad, del peso y del estado físico del paciente, así como de su historial médico, y de cualquiera otras informaciones conocidas en medicina.

La prescripción del médico que trata podrá comenzar con dosis inferiores a las generalmente utilizadas, después, esas dosis serán aumentadas progresivamente a fin de dominar mejor la aparición de eventuales efectos secundarios.

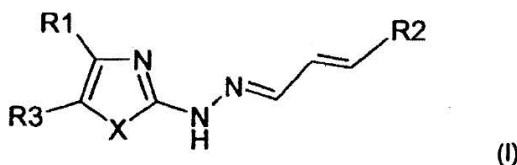
En general, la dosis diaria del compuesto será la dosis mínima para obtener el efecto terapéutico. Esta dosis dependerá de diferentes factores citados anteriormente. Las dosis estarán generalmente comprendidas entre 0,001 hasta 100 mg por kilogramo por día para el hombre y preferentemente de 0,001 hasta 10 mg por kilogramo y por día y aún más ventajosamente de 0,01 hasta 1 mg por kilogramo y por día.

Si fuera necesario, la dosis diaria se puede administrar en dos, tres, cuatro, cinco, seis o más tomas por día o por subdosis múltiples administradas a intervalos apropiados durante el día.

Como se indicó anteriormente, la demandante, tras largas investigaciones, ha puesto en evidencia para los compuestos químicos que responden a la fórmula I, así como a sus sales de adición de los ácidos farmacéuticamente aceptables, que presentan propiedades terapéuticas notables, particularmente en el tratamiento o la prevención de patologías neurodegenerativas.

Estas propiedades están ilustradas, por otro lado, en la parte experimental. Justifican la utilización de los compuestos descritos anteriormente así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables a título de medicamento.

En consecuencia, y según todavía otro aspecto, la invención también tiene por objeto la utilización de los compuestos de fórmula I



en la que X, R1, R2 y R3 pueden tener los significados anteriormente descritos, incluida la

- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletíl)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;

- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

5 a título de medicamento.

Según la invención,

- la 3-(2-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 10 - la 3-(2-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(3-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-metilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 15 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-clorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - el 3-((E)-3-[[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenol;
 - 20 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 25 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-cloro-2-metoxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 1-[3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenil]-etanol;
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - el 3-metil-4-(2-(N'-[(E)-3-fenilprop-2-en-(E)-iliden]-hidrazino)-tiazol-4-il)-fenol;
 - 30 - el [3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenil]-metanol;
 - la 3-(4-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-benzamida;
- y muy particularmente la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona]; el 3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenol; la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona] y la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona]
- 35 son utilizados preferentemente a título de medicamento.

Según aún otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de los compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos

- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 40 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 45 - 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletíl)-2-tiazolil] hidrazona;
- 50 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 55 - ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 60 - 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

o de sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de las patologías neurodegenerativas.

Bajo otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos

- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 5 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 10 - 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 15 - 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 20 - 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

o de sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de las enfermedades crónicas neurodegenerativas, particularmente de las enfermedades crónicas neurodegenerativas por poliglutamina, hereditarias o esporádicas, muy particularmente la enfermedad de Huntington (EH).

Así, los compuestos según la invención pueden ser utilizados en la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la atrofia muscular espino-bulbar o enfermedad de Kennedy, las demencias por cuerpos de Lewy, las ataxias espino-cerebelosas, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), las amiotrofias espinales (AE), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la esclerosis en placas (EM), la adrenoleucodistrofia, la epilepsia, las demencias, la esquizofrenia, la DRPLA, los síndromes neurológicos asociados al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), las lesiones neuronales vinculadas al envejecimiento, las neuropatías periféricas hereditarias o lesionales, como las enfermedades de Fabry, de Charcot-Marie-Tooth, de Krabbe, las leucodistrofias, las neuropatías diabéticas y las inducidas por los tratamientos anticancerosos, los traumatismos del cerebro, de los nervios periféricos o de la médula espinal, las isquemias del cerebro o de la médula espinal después de un accidente cerebro-vascular, o inducidas por una falta de riego sanguíneo, las degeneraciones hereditarias, lesionales o vinculadas al envejecimiento de las neuronas sensoriales de la visión, como las degeneraciones maculares, las retinitis pigmentarias, o las degeneraciones del nervio óptico inducidas por los glaucomas, las degeneraciones hereditarias, traumáticas o vinculadas al envejecimiento de las neuronas sensoriales del oído que conllevan una disminución o una pérdida de la audición.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención aparecerán con la lectura de los ejemplos que siguen, que deben ser considerados como ilustrativos y no limitativos.

Ejemplos

45 Ejemplo 1: Síntesis de la 3-(2-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona]

Etapa 1A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 2-fluorocinamaldehído:

Se solubilizan 390 mg (2,6 mmol) de 2-fluorocinamaldehído (Org. Lett. 5(5), 777-780, 2003) en 10 ml de metanol anhidro. Se añaden 236 mg (2,6 mmol) de tiosemicarbazida. Se calienta el medio de reacción a reflujo durante 90 minutos.

50 La solución se enfría a temperatura ambiente y se filtra el precipitado formado.

Se obtienen así 250 mg de tiosemicarbazona de 2-fluorocinamaldehído (rendimiento: 43%).

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 11,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (m, 2H).

LCMS [M+H]⁺ = 225

55 Etapa 1B: Síntesis de la 3-(2-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona]

Se solubilizan 130 mg (0,5 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona y 124 mg de tiosemicarbazona de 2-fluorocinamaldehído preparada en la etapa 1A en 5 ml de etanol absoluto. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 1 noche.

- 5 La solución se enfría a temperatura ambiente. El producto obtenido después de la filtración se purifica por cromatografía "flash". Se obtienen así 90 mg de 3-(2-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona; (rendimiento 50%).

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 12,2 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,81 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,04 (s, 2H).

- 10 LCMS [M+H]⁺ = 358/360

Ejemplo 2: Síntesis de la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 2A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 3-nitrocinaamaldehído:

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 3-nitrocinaamaldehído (2,2 mmol) (Org. Lett. 5(5), 777-780, 2003) y de tiosemicarbazida (2,2 mmol). Rendimiento 88%.

- 15 Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 11,45 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 1H).

LCMS [M+1]⁺ = 251

Etapa 2B: Síntesis de la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

- 20 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-nitrocinaamaldehído (0,5 mmol) preparada en la etapa 2A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,5 mmol). Rendimiento 53%.

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 12,26 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,91 (m, 3H), 7,66 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 1H).

- 25 LCMS [M+H]⁺ = 384/386

Ejemplo 3: Síntesis de la 3-(2-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 3A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 2-metoxicinaamaldehído

- 30 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 2-metoxicinaamaldehído (6 mmol) y de tiosemicarbazida (6 mmol). Rendimiento 45%.

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 11,32 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,95 (m, 3H), 3,85 (s, 3H).

LCMS [M+1]⁺ = 237

- 35 Etapa 3B: Síntesis de la 3-(2-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 2-metoxicinaamaldehído (0,5 mmol) preparada en la etapa 3A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,5 mmol). Rendimiento 38%.

Análisis:

- 40 RMN ¹H: DMSO δ 12,26 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

LCMS [M+H]⁺ = 370/372

Ejemplo 4: Síntesis de la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil)-2-tiazolil] hidrazona

- 45 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de cinamaldehído (0,5 mmol) (Eur. J. Med. Chem. 25(7), 581-588, 1990) y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,5 mmol) (Tet., 59(8) 1317-1325, 2003). Rendimiento 42%.

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 12,19 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,98 (m, 2H).

LCMS [M+H]⁺ = 374

Ejemplo 5: Síntesis de la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil-5-metil-2-tiazolil) hidrazona

5 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de cinamaldehído (0,12 mmol) (Eur. J. Med. Chem. 25(7), 581-588, 1990) y de 2-bromo-4'-cloropropiofenona (0,12 mmol) (J. Org. Chem. 68(4) 1594-1596, 2003). Rendimiento 58%.

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 7,95 (d, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,42 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

LCMS [M+H]⁺ = 354/356

Ejemplo 6: Síntesis de la 3-(3-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

10 Etapa 6A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 3-metoxicinamaldehído:

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 3-metoxicinamaldehído (2,47 mmol) y de tiosemicarbazida (2,47 mmol). Rendimiento 52%.

Análisis:

LCMS [M+1]⁺ = 237

15 Etapa 6B: Síntesis de la 3-(3-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-metoxicinamaldehído (0,52 mmol) preparada en la etapa 6A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,43 mmol). Rendimiento 25%.

Análisis:

20 RMN ¹H: DMSO δ 12,12 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

LCMS [M+H]⁺ = 370/372

Ejemplo 7: Síntesis de la 3-fenil-2-propenal-[4-(3-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona

25 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de cinamaldehído (0,28 mmol) (Eur. J. Med. Chem. 25(7), 581-588, 1990) y de 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona (0,46 mmol). Rendimiento 28%.

RMN ¹H: DMSO δ 12,07 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,71 (d, 1H).

LCMS [M+H]⁺ = 322

30 Ejemplo 8: Síntesis de la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de 2-[3-(4-piridinil)-2-propeniliden]-hidrazinocarbotoamida (0,097 mmol) (Eur. J. Med. Chem. 1995, 30(12), 983-988) y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,097 mmol). Rendimiento 45%.

35 RMN ¹H: DMSO δ 12,30 (s, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,94 (d, 1H).

LCMS [M+H]⁺ = 341/343

Ejemplo 9: Síntesis de la 3-(2-metilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 9A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 2-metilcinamaldehído:

40 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 2-metilcinamaldehído (0,27 mmol) y de tiosemicarbazida (0,27 mmol). Rendimiento 42%.

RMN ¹H: DMSO δ 11,34 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

LCMS [M+1]⁺ = 220

Etapa 9B: Síntesis de la 3-(2-metilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 2-metilcinamaldehído (0,07 mmol) preparada en la etapa 9A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,07 mmol). Rendimiento 41%.

5 RMN ¹H: DMSO δ 12,12 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).
LCMS [M+H]⁺ = 354/356

Ejemplo 10: Síntesis de la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 10A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 3-cianocinamaldehído

10 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 3-cianocinamaldehído (2,54 mmol) y de tiosemicarbazida (2,54 mmol). Rendimiento 46%.

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 11,45 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,07 (m, 2H).
LCMS [M+1]⁺ = 231

Etapa 10B: Síntesis de la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

15 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-cianocinamaldehído (0,22 mmol) preparada en la etapa 10A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,22 mmol). Rendimiento 51%.

Análisis:

LCMS [M+H]⁺ = 365/367

20 Ejemplo 11: Síntesis de la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-cianocinamaldehído (0,43 mmol) preparada en la etapa 10A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,43 mmol) (Tet., 59(8) 1317-1325, 2003). Rendimiento 69%.

Análisis:

25 LCMS [M+H]⁺ = 399

Ejemplo 12: Síntesis de la 3-(2-clorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 12A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 2-clorocinamaldehído

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 2-clorocinamaldehído (0,15 mmol) y de tiosemicarbazida (0,15 mmol). Rendimiento 55%.

30 LCMS [M+1]⁺ = 240/242

Etapa 12B: Síntesis de la 3-(2-clorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 2-clorocinamaldehído (0,08 mmol) preparada en la etapa 12A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,08 mmol). Rendimiento 51%.

35 RMN ¹H: DMSO δ 12,25 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (d, 1H).
LCMS [M+H]⁺ = 375/377

Ejemplo 13: Síntesis de la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

40 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-nitrocinnamaldehído (0,5 mmol) preparada en la etapa 2A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,5 mmol). Rendimiento 52%.

Análisis:

LCMS [M+H]⁺ = 419

Ejemplo 14: Síntesis de la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

45 Etapa 14A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 3-aminocinamaldehído

Una solución de 10 ml de etanol y de 2 ml de sosa 2N se satura en sulfuro de hidrógeno. Se añaden 500 mg (2 mmol) de tiosemicarbazona de 3-nitrocinamaldehído preparada en la etapa 2A. La solución se calienta 10 minutos a 50°C y después 3 minutos a 75°C. La solución se enfría en un baño de hielo. Los cristales formados se filtran y se lavan con etanol. Se obtienen así 299 mg de tiosemicarbazona de 3-aminocinamaldehído. Rendimiento 68%.

5 Análisis:
LCMS $[M+1]^+$ = 221

Etapa 14B: Síntesis de la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

10 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-aminocinamaldehído (0,5 mmol) preparada en la etapa 14A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,5 mmol). Rendimiento 53%.

Análisis:
RMN ^1H : DMSO δ 7,73 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,8 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,48 (d, 1H).
LCMS $[M+H]^+$ = 355/357

15 Ejemplo 15: Síntesis del 3-((E)-3-[[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenol

Etapa 15A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 3-hidroxicinamaldehído

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 3-hidroxicinamaldehído (6 mmol) y de tiosemicarbazida (6 mmol). Rendimiento 28%.

Análisis:

20 LCMS $[M+1]^+$ = 222

Etapa 15B: Síntesis del 3-((E)-3-[[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenol

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-hidroxicinamaldehído (0,5 mmol) preparada en la etapa 15A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,5 mmol). Rendimiento 39%.

25 Análisis:
RMN ^1H : DMSO δ 12,10 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,85 (d, 3H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,70 (d, 1H).
LCMS $[M+H]^+$ = 356/358

Ejemplo 16: Síntesis de la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

30 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de 2-[3-(4-piridinil)-2-propeniliden]-hidrazinocarbotoamida (0,097 mmol) (Eur. J. Med. Chem. 1995, 30(12), 983-988) y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,097 mmol). Rendimiento 45%.

RMN ^1H : DMSO δ 12,36 (s, 1H), 8,54 (d, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (d, 1H).

35 LCMS $[M+H]^+$ = 375

Ejemplo 17: Síntesis de la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-aminocinamaldehído (0,5 mmol) preparada en la etapa 14A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,5 mmol). Rendimiento 58%.

40 Análisis:
LCMS $[M+H]^+$ = 389

Ejemplo 18: Síntesis de la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 18A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 3-metilsulfonilcinamaldehído

45 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 3-metilsulfonilcinamaldehído (3,8 mmol) y de tiosemicarbazida (3,8 mmol). Rendimiento 70%.

Análisis:

LCMS [M+1]⁺ = 284

Etapa 18B: Síntesis de la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-metilsulfonilcinamaldehído (2,68 mmol) preparada en la etapa 18A y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (2,68 mmol). Rendimiento 60%.

Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 12,05 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,34 (s, 3H).

LCMS [M+H]⁺ = 418/420

10 Ejemplo 19: Síntesis de la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(3-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-cianocinamaldehído (0,22 mmol) preparada en la etapa 10A y de 2-bromo-3'-hidroxiacetofenona (0,22 mmol). Rendimiento 51%.

Análisis:

15 RMN ¹H: DMSO δ 12,10 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,18 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (d, 1H).

LCMS [M+H]⁺ = 347

Ejemplo 20: Síntesis del 3-((E)-3-{[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-fenol

20 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-hidroxicinamaldehído (0,5 mmol) preparada en la etapa 15A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,5 mmol). Rendimiento 31%.

Análisis:

25 RMN ¹H: DMSO δ 12,15 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,70 (d, 1H).

LCMS [M+H]⁺ = 390

Ejemplo 21: Síntesis de la 3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 21A: Síntesis de la tiosemicarbazona de (3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-propenal

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-propenal (0,15 mmol) y de tiosemicarbazida (0,15 mmol). Rendimiento 51%.

30 LCMS [M+1]⁺ = 250

Etapa 21B: Síntesis de la 3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de la tiosemicarbazona de (3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-propenal (0,08 mmol) preparada en la etapa 21A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,08 mmol). Rendimiento 51%.

35 RMN ¹H: DMSO δ 12,20 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,04 (s, 2H).

LCMS [M+H]⁺ = 418

Ejemplo 22: Síntesis de la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-cloro-2-metoxifenil-2-tiazolil) hidrazona

40 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de cinamaldehído (0,28 mmol) (Eur. J. Med. Chem. 25(7), 581-588, 1990) y de 2-bromo-4'-cloro-2'-metoxiacetofenona (0,28 mmol). Rendimiento 36%.

RMN ¹H: DMSO δ 12,06 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H).

LCMS [M+H]⁺ = 370/372

45 Ejemplo 23: Síntesis de la 3-((E)-3-{[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-benzamida

Etapa 23A: Síntesis de la 3-((E)-3-tiosemicarbazona-propenil)-benzamida

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 3-((E)-oxopropenil)-benzamida (0,15 mmol) y de tiosemicarbazida (0,15 mmol). Rendimiento 41%.

LCMS $[M+1]^+$ = 249

Etapa 23B: Síntesis de la 3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-benzamida

- 5 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de 3-((E)-3-tiosemicarbazona-propenil)-benzamida (0,08 mmol) preparada en la etapa 23A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,08 mmol). Rendimiento 51%.

RMN ¹H: DMSO δ 12,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (d, 1H).

- 10 LCMS $[M+H]^+$ = 417

Ejemplo 24: Síntesis de la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 3-metilsulfonilcinamaldehído (2,95 mmol) preparada en la etapa 18A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (2,95 mmol). Rendimiento 73%.

- 15 Análisis:

RMN ¹H: DMSO δ 12,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,31 (s, 3H).

LCMS $[M+H]^+$ = 452

Ejemplo 25: Síntesis de la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

- 20 Etapa 25A: Síntesis de la carbotioamida de 2-[3-(2-piridinil)-2-propeniliden]-hidrazina

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de (E)-3-piridin-2-il-propenal (0,2 mmol) y de tiosemicarbazida (0,2 mmol). Rendimiento 43%.

LCMS $[M+1]^+$ = 207

Etapa 25B: Síntesis de la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona

- 25 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de la carbotioamida de 2-[3-(2-piridinil)-2-propeniliden]-hidrazina (0,097 mmol) y de 2-bromo-4'-cloroacetofenona (0,097 mmol). Rendimiento 41%.

RMN ¹H: DMSO δ 12,30 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,98 (d, 1H).

LCMS $[M+H]^+$ = 341/343

- 30 Ejemplo 26: Síntesis de la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de la carbotioamida de 2-[3-(2-piridinil)-2-propeniliden]-hidrazina preparada en la etapa 25A (0,11 mmol) y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,11 mmol). Rendimiento 46%.

- 35 RMN ¹H: DMSO δ 12,30 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,77 (m, 8H), 7,59 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,00 (d, 1H).

LCMS $[M+H]^+$ = 375

Ejemplo 27: Síntesis del 3-metil-4-(2-{N'-(E)-3-fenilprop-2-en-(E)-iliden}-hidrazino)-tiazol-4-il)-fenol

- 40 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de cinamaldehído (0,28 mmol) (Eur. J. Med. Chem. 25(7), 581-588, 1990) y de 2-bromo-4'-hidroxi-2'-metilacetofenona (0,28 mmol). Rendimiento 36%.

RMN ¹H: DMSO δ 11,85 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

LCMS $[M+H]^+$ = 336

Ejemplo 28: Síntesis del [3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenil]-metanol

- 45 Etapa 28A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 3-hidroximetilcinamaldehído

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 3-hidroximetilcinamaldehído (3 mmol) y de tiosemicarbazida (3 mmol). Rendimiento 25%.

Análisis:

LCMS $[M+1]^+$ = 236

5 Etapa 28B: Síntesis del [3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenil]-metanol

El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de la tiosemicarbazona de 3-hidroximetilcinamaldehído (0,4 mmol) preparada en la etapa 28A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,4 mmol). Rendimiento 37%.

Análisis:

10 RMN ^1H : DMSO δ 12,18 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,52 (m, 2H).

LCMS $[M+H]^+$ = 404

Ejemplo 29: Síntesis de la 3-(4-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

Etapa 29A: Síntesis de la tiosemicarbazona de 4-fluorocinamaldehído

15 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1A a partir de 4-fluorocinamaldehído (1,5 mmol) y de tiosemicarbazida (1,5 mmol). Rendimiento 53%.

Análisis:

LCMS $[M+1]^+$ = 224

Etapa 29B: Síntesis de la 3-(4-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona

20 El compuesto se prepara según el método descrito en el ejemplo 1B a partir de tiosemicarbazona de 4-fluorocinamaldehído (0,3 mmol) preparada en la etapa 29A y de 2-bromo-4'-trifluorometilacetofenona (0,3 mmol). Rendimiento 46%.

Análisis:

25 RMN ^1H : DMSO δ 12,18 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,21 (t, 2H), 6,96 (m, 2H).

LCMS $[M+H]^+$ = 392

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

30 Para poner en evidencia las propiedades neuroprotectoras de los compuestos de fórmula I según la invención, la demandante ha estudiado su actividad sobre un modelo *in vitro* de expresión de la huntingtina mutada en las neuronas primarias aisladas del cuerpo estriado de rata. Este modelo imita las condiciones de degeneración de la enfermedad de Huntington. Permite, por lo tanto, identificar moléculas que combinan varios de los mecanismos de acción descritos anteriormente para reducir la disfunción precedente a la muerte neuronal y promover la supervivencia de las neuronas disfuncionales.

35 Ejemplo 30: Evaluación de la protección conferida por los compuestos de fórmula I sobre las neuronas del cuerpo estriado en un ensayo de muerte inducida por la sobreexpresión de una forma mutada de la huntingtina utilizando la GFP como gen informador.

Todas las técnicas de biología molecular utilizadas en este ejemplo son técnicas clásicas del ámbito, perfectamente conocidas del experto y que se pueden encontrar en cualquier obra relativa a dichas técnicas.

40 Cultivos primarios de neuronas de cuerpo estriado se preparan como se describe en la bibliografía (Mao, L., et al., *Methods Mol. Med.*, 2003, 79: 379-86).

Antes de la siembra, un vector de expresión que contiene un elemento promotor seguido del ADN codificador para una forma truncada de la huntingtina que comprende los 480 primeros aminoácidos y 68 codones CAG (Saudou et al., *Cell*, 1998, 95: 55-66), previamente purificado, es introducido por electroporación según el procedimiento descrito por Raoul et al., (*Neuron*, 2002, 35: 1067-93).

45 Un segundo vector de expresión, igualmente previamente purificado, que contiene el ADN codificador de la proteína fluorescente verde (GFP, por sus siglas en inglés) (Columbia University) es igualmente electroporado y sirve de gen informador.

Las células que sobre viven a la electroporación son sembradas a una densidad de 4000 células por pocillo sobre placas de 96 pocillos. El cultivo se hace en 200 μl de medio Neurobasal (GIBCO) complementado con 1 mM final de

piruvato y de B-27 1/100 (Beckton Dickinson). Las células se mantienen en cultivo durante 6 días sin cambiar el medio.

5 Los tratamientos con los compuestos a ensayar se hacen inmediatamente después de la siembra a una concentración final de 3 μM en 0,5% de dimetilsulfóxido (DMSO). Los controles positivos se hacen por añadidura de BDNF (siglas en inglés de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) a 5 ng/ml final (Tébu). Los controles negativos no reciben más que 0,5% de DMSO.

La muerte celular se evalúa después de 6 días por recuento del número de células vivas que expresan la GFP.

10 La actividad de los compuestos a ensayar ha sido evaluada por su capacidad para impedir la muerte de las neuronas del cuerpo estriado cultivadas en el medio Neurobasal en comparación con la supervivencia de las neuronas del cuerpo estriado en medio suplementado con BDNF.

Resultados:

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 1 recapitulativa situada más adelante.

15 Los resultados se expresan bajo la forma de una relación que evalúa la supervivencia de las células GFP-positivas en presencia del compuesto a ensayar. Se trata, pues, del número de células vivas después del tratamiento con el compuesto a ensayar disminuido en el número de células vivas después del tratamiento en DMSO, relativo (dividido por) al número de células supervivientes después del tratamiento por el BDNF, disminuido en el número de células vivientes después del tratamiento en DMSO.

Esta relación representa pues el porcentaje de supervivencia debido al compuesto ensayado por relación con la supervivencia inducida por el BDNF.

20 En este ensayo, un compuesto es considerado como activo cuando dicha relación es superior a 0,2, es decir, cuando presenta una actividad neuroprotectora al menos igual al 20% de la actividad neuroprotectora del BDNF.

Tabla 1: Tabla recapitulativa de las actividades farmacológicas de los productos de fórmula I

Compuesto del ejemplo nº	Concentración en μM	Relación GFP
1	1	> 0,2
2	3	> 0,2
3	3	> 0,2
4	1	> 0,2
6	10	> 0,2
7	3	> 0,2
8	10	> 0,2
9	3	> 0,2
10	1	> 0,2
11	1	> 0,2
12	10	> 0,2
13	1	> 0,2
14	1	> 0,2
15	1	> 0,2
16	3	> 0,2
17	1	> 0,2
18	1	> 0,2
19	3	> 0,2
20	0,3	> 0,2
21	1	> 0,2
22	3	> 0,2
23	0,3	> 0,2
24	0,3	> 0,2
25	1	> 0,2
26	0,3	> 0,2
27	3	> 0,2
28	0,3	> 0,2
29	3	> 0,2
31*	3	> 0,2
32**	3	> 0,2

31* : 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil]hidrazona; vendida por Chembridge.

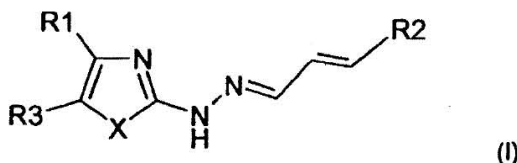
32** : 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil]hidrazona; vendida por Chembridge.

En virtud de su efecto neuroprotector, los compuestos de fórmula I según la invención se muestran pues como buenos candidatos a medicamentos neuroprotectores, utilizables en el tratamiento de las patologías neurodegenerativas.

5

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos químicos nuevos que responden a la a la fórmula I



en la que

X representa un heteroátomo elegido entre oxígeno, azufre o nitrógeno, estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo radical alquilo que tenga de 1 hasta 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo amino o un grupo ácido carboxílico;

R1 representa un grupo

- un radical alquilo que tenga de 1 hasta 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico,
- un radical derivado de un núcleo carbonado saturado cíclico que tenga de 3 hasta 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo que tengan de 1 hasta 4 átomos de carbono, lineal o ramificado.
- un radical derivado de un núcleo carbonado aromático cíclico o policíclico que tenga de 6 hasta 10 átomos de carbono, eventualmente sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un radical alquilo que tenga de 1 hasta 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo o varios átomos de halógeno, con un radical hidroxilo, con un grupo amino, o con un radical alcoxi que tenga de 1 hasta 3 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo 1,3-dioxolilo, un grupo carbonilo, un grupo metilsulfona o un grupo amino eventualmente mono o disustituido con una cadena de alquilo de 1 hasta 3 átomos de carbono; o
- un radical monocíclico aromático del cual el ciclo presenta 5 o 6 átomos y que incluye ya 1 o 2 átomos de nitrógeno ya 1 átomo de oxígeno;

R2 representa un grupo

- un radical alquilo que tenga de 1 hasta 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico,
- un radical derivado de un núcleo carbonado saturado cíclico que tenga de 3 hasta 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno, con uno o varios radicales alquilo que tengan de 1 hasta 4 átomos de carbono, lineal o ramificado.
- un radical derivado de un núcleo carbonado aromático cíclico o policíclico que tenga de 6 hasta 10 átomos de carbono, eventualmente sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un radical alquilo que tenga de 1 hasta 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo o varios átomos de halógeno, con un radical hidroxilo, con un grupo amino, o con un radical alcoxi que tenga de 1 hasta 3 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo 1,3-dioxolilo, un grupo carbonilo, un grupo metilsulfona o un grupo amino eventualmente mono o disustituido con una cadena de alquilo de 1 hasta 3 átomos de carbono; o
- un radical monocíclico aromático del cual el ciclo presenta 5 o 6 átomos e incluye ya 1 o 2 átomos de nitrógeno ya 1 átomo de oxígeno;

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo

- un radical alquilo que tenga de 1 hasta 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un grupo amino, un grupo ácido carboxílico, o
- un radical derivado de un núcleo carbonado aromático cíclico o policíclico que tenga de 6 hasta 10 átomos de carbono, eventualmente sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un radical alquilo que tenga de 1 hasta 4 átomos de carbono, lineal o ramificado, eventualmente sustituido con un átomo o varios átomos de halógeno, con un radical hidroxilo, con un grupo amino, o con un radical alcoxi que tenga de 1 hasta 3 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo 1,3-dioxolilo, un grupo carbonilo, un grupo metilsulfona o un grupo amino eventualmente mono o disustituido con una cadena de alquilo de 1 hasta 3 átomos de carbono

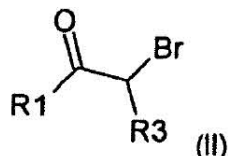
con la excepción de los compuestos

- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;

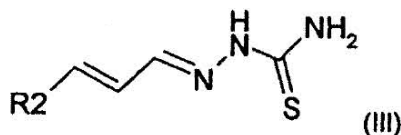
- 5
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
 - 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
 - ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 10
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
 - cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
 - 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
 - cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables.
- 15
- 2.- Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, caracterizado porque X es un átomo de azufre.
- 3.- Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R1 es un radical fenilo sustituido en posición para con un átomo de cloro, con un grupo metilo o trifluorometilo, o en posición meta por un grupo hidroxilo o un radical fenilo disustituido en orto con un grupo metoxi y en para con un átomo de cloro, o en orto con un grupo metilo y en para con un grupo hidroxilo, o en meta con un átomo de flúor y en para con un átomo de cloro.
- 20
- 4.- Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque , R2 es un radical piridin-4-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, o un radical benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o un radical fenilo, o fenilo sustituido con un grupo nitro, ciano, metoxi, amino, metilsulfona, amida, metilcetona, hidroximetilo o hidroxilo en posición meta, o fenilo sustituido en posición orto con un grupo metoxi, metilo, un átomo de flúor o de cloro, o fenilo sustituido en posición para con un átomo de flúor.
- 25
- 5.- Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 6.- Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque
- 30
- X representa un átomo de azufre,
 - R3 es un átomo de hidrógeno,
 - R1 es un radical fenilo sustituido en posición para con un átomo de cloro, con un grupo trifluorometilo, o en posición meta con un grupo hidroxilo, o un radical fenilo disustituido en orto con un grupo metoxi y en para con un átomo de cloro, o en orto con un grupo metilo y en para con un grupo hidroxilo, o en meta con un átomo de flúor y en para con un átomo de cloro,
- 35
- R2 es un radical piridin-4-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo, o un radical benzo[1,3]dioxol-5-ilo, o un radical fenilo o fenilo sustituido con un grupo nitro, ciano, amino, metilsulfona, amida, metilcetona, hidroximetilo, hidroxilo o metoxi en posición meta, o fenilo sustituido en posición orto con un grupo metoxi, metilo, un átomo de flúor o de cloro, o fenilo sustituido en posición para con un átomo de flúor.
- 40
- 7.- Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se trata de
- la 3-(2-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(3-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-metilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-clorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - el 3-((E)-3-{[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-fenol;
 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-cloro-2-metoxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 1-[3-((E)-3-{[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-fenil]-etanona;
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
- 45
- 50
- 55
- 60

- el 3-metil-4-(2-{N'-[(E)-3-fenilprop-2-en-(E)-iliden]-hidrazino}-tiazol-4-il)-fenol;
 - el [3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenil]-metanol;
 - la 3-(4-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-benzamida;
- 5 y muy particularmente la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil)-2-tiazolil] hidrazona; el 3-((E)-3-[[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono]-propenil)-fenol; la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona y la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona.

8.- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, tal como se describe en la reivindicación 1, y en la que X representa un átomo de azufre, teniendo R1, R2 y R3 los significados descritos anteriormente en las reivindicaciones 1 a 7, en el que se hace reaccionar una α -bromocetona de fórmula II



15 en la que R1 y R3 pueden tener los significados indicados anteriormente con un compuesto de fórmula III



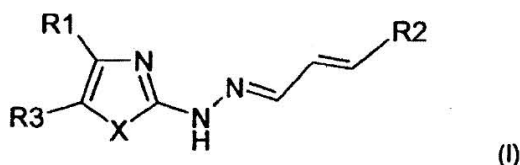
20 en la que R2 puede tener el significado indicado anteriormente, en un mínimo de disolvente adaptado, para obtener el compuesto de fórmula I esperado.

9.- Composición, particularmente composición farmacéutica o medicamento, que comprende al menos un compuesto de fórmula I, tales como los descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con la excepción de los compuestos

- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

así como sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables.

10.- Utilización de los compuestos de fórmula I



en la que X, R1, R2 y R3 pueden tener los significados anteriormente descritos en las reivindicaciones 1 a 7, incluida la

- 5 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 10 - 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 15 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 20 - ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 25 - 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

en la preparación de un medicamento.

- 11.- Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque el compuesto se fórmula I se elige entre
- 30 - la 3-(2-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metoxifenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(3-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 35 - la 3-(2-metilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(2-clorofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-nitrofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 40 - el 3-((E)-3-{[4-(4-clorofenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-fenol;
 - la 3-piridin-4-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-aminofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-hidroxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 45 - la 3-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-cloro-2-metoxifenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 1-[3-((E)-3-{[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-fenil]-etanona;
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-clorofenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-piridin-2-il-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - 50 - el 3-metil-4-(2-{N'-[(E)-3-fenilprop-2-en-(E)-iliden]-hidrazino}-tiazol-4-il)-fenol;
 - el [3-((E)-3-{[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-fenil]-metanol;
 - la 3-(4-fluorofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona];
 - la 3-((E)-3-{[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-benzamida;
 - 55 - y muy particularmente la 3-fenil-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil)-2-tiazolil] hidrazona; el 3-((E)-3-{[4-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-2-il]-hidrazono}-propenil)-fenol; la 3-(3-metanosulfonilfenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona y la 3-(3-cianofenil)-2-propenal-[4-(4-trifluorometilfenil-2-tiazolil) hidrazona.
- 12.- Utilización de los compuestos de fórmula I, tales como los descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, o de sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, incluida la
- 60 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
 - 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;

- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 5 - 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 10 - 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 15 - 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades crónicas neurodegenerativas.

13.- Utilización según la reivindicación 12, caracterizada porque el medicamento está destinado al tratamiento de las patologías neurodegenerativas por poliglutaminas.

20 14.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, caracterizada porque el medicamento está destinado al tratamiento de la enfermedad de Huntington.

15.- Utilización de los compuestos de fórmula I, tales como los descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, o de sus sales de adición con los ácidos farmacéuticamente aceptables, incluida la

- 25 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-fluorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-bromofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 30 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-metilfenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1-naftalenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(5-metil-4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(2,4-diclorofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(3-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[4-(1,1-dimetiletil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 35 - 3-fenil-2-propenal-[4-(4-clorofenil)-5-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 2-butenal-[4-(4-nitrofenil)-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-[5-(4-clorofenil)-4-fenil-2-tiazolil] hidrazona;
- 3-(4-nitrofenil)-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 3-fenil-2-propenal-(4,5-difenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 40 - ácido 2-[[3-(3-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- ácido 2-[[3-(2-nitrofenil)-2-propeniliden]hidrazino]-4-tiazol carboxílico;
- 3-fenil-2-propenal-[4-clorometil]-2-tiazolil] hidrazona;
- cinamaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- crotonaldehído-(4-fenil-2-tiazolil) hidrazona;
- 45 - 2-furanacroleína-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;
- cinamaldehído-(4-metil-2-tiazolil) hidrazona;

50 en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades crónicas neurodegenerativas, hereditarias o esporádicas, particularmente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la atrofia muscular espino-bulbar o de KENNEDY, las demencias por cuerpos de Lewy, las ataxias espinocerebelosas, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), las amiotrofias espinales (AE), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la esclerosis en placas (EM), la adrenoleucodistrofia, la epilepsia, las demencias, la esquizofrenia, la DRPLA, los síndromes neurológicos asociados al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), las lesiones neuronales vinculadas al envejecimiento, las neuropatías periféricas hereditarias o lesionales, como las enfermedades de Fabry, de Charcot-Marie-Tooth, de Krabbe, las leucodistrofias, las neuropatías diabéticas y las inducidas por los tratamientos anticancerosos, los traumatismos del cerebro, de los nervios periféricos o de la médula espinal, las isquemias del cerebro o de la médula espinal después de un accidente cerebro-vascular, o inducidas por una falta de riego sanguíneo, las degeneraciones hereditarias, lesionales o vinculadas al envejecimiento de las neuronas sensoriales de la visión, como las degeneraciones maculares, las retinitis pigmentarias, o las degeneraciones del nervio óptico inducidas por los glaucomas, las degeneraciones hereditarias, traumáticas o vinculadas al envejecimiento de las neuronas sensoriales del oído que conlleva una disminución o la pérdida de la audición.