

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 108**

51 Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05813951 .0**
96 Fecha de presentación: **16.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1802303**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODO PARA INHIBIR LA TOXICIDAD DE LA A-SINUCLEINA.**

30 Prioridad:
17.09.2004 US 610796 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.03.2012

73 Titular/es:
**WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL
RESEARCH
Nine Cambridge Center
Cambridge, MA 02142, US y
Foldrx Pharmaceuticals, Inc.**

72 Inventor/es:
**LINDQUIST, Susan, L.;
OUTEIRO, Tiago y
LABAUDINIÈRE, Richard**

74 Agente/Representante:
Zea Checa, Bernabé

ES 2 376 108 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

Compuestos, composiciones y procedimientos para inhibir la toxicidad de la α -sinucleína

5 **Campo**

La materia objeto proporcionada en la presente memoria se refiere a compuestos, composiciones y usos relacionados con la inhibición de la toxicidad de la α -sinucleína. En una realización, los compuestos son benzotiazolil, benzoxazolil y bencimidazolil guanidinas. También se describen bencimidazolil hidrazonas, benzodihidropiridonas, dihidropiridonas, tienil estiril cetonas y N-bencimidazolil-aminopirazoles. En otra realización, los compuestos se usan en procedimientos de tratamiento de enfermedades mediadas por las fibrillas de α -sinucleína, tales como la enfermedad de Parkinson.

15 **Antecedentes**

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza patológicamente por la presencia de cuerpos de Lewy intracitoplásmicos (Lewy en *Handbuch der Neurologie*, M. Lewandowski, ed, Springer, Berlín, págs 920-933,1912; Pollanen et al., *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **52**: 183-191, 1993), cuyos componentes principales son filamentos que consisten en α -sinucleína (Spillantini et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 6469-6473, 1998, Arai et al., *Neurosci Lett.* **259**: 83-86, 1999), una proteína de 140 aminoácidos (Ueda et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**: 11282-11286, 1993). Se han descrito dos mutaciones dominantes en la α -sinucleína que produce la enfermedad de Parkinson de inicio temprano familiar, que sugieren que los cuerpos de Lewy contribuyen por su mecanismo a la degeneración de las neuronas en la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados (Polymeropoulos et al., *Science* **276**: 2045-2047,1997; Kruger et al., *Nature Genet.* **18**: 106-108, 1998; Zarranz et al., *Ann. Neurol.* **55**: 164-173, 2004). La mutación de triplicación y duplicación del gen de la α -sinucleína se ha asociado a la enfermedad de Parkinson de inicio temprano (Singleton et al., *Science* **302**: 841, 2003; Chartier-Harlin et al. *Lancet* **364**: 1167-1169, 2004; Ibañez et al., *Lancet* **364**: 1169-1171, 2004). Ciertos estudios *in vitro* han demostrado que, efectivamente, la α -sinucleína recombinante puede formar fibrillas parecidas a los cuerpos de Lewy (Conway et al., *Nature Med.* **4**: 1318-1320, 1998; Hashimoto et al., *Brain Res.* **799**: 301-306, 1998; Nahri et al., *J. Biol. Chem.* **274**: 9843-9846, 1999). Las dos mutaciones de la α -sinucleína asociadas a la enfermedad de Parkinson aceleran este proceso de agregación, demostrando que dichos estudios *in vitro* pueden tener relevancia para la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. La agregación de alfa-sinucleína y la formación de fibrillas cumplen los criterios de un proceso de polimerización dependiente de nucleación (Wood et al., *J. Biol. Chem.* **274**: 19509-19512, 1999). A este respecto, la formación de fibrillas de α -sinucleína se parece a la de fibrillas de proteína β -amiloide ($A\beta$) de la enfermedad de Alzheimer. La proteína recombinante alfa-sinucleína, y el componente no $A\beta$ (conocido como NAC), que es un fragmento peptídico de 35 aminoácidos de la α -sinucleína, tienen la capacidad de formar fibrillas cuando se incuban a 37 °C y son positivos con tinciones de amiloides tales como rojo Congo (que demuestra una birrefringencia roja/verde cuando se visualiza con luz polarizada) y Tiouflavina S (que demuestra fluorescencia positiva) (Hashimoto et al., *Brain Res.* **799**: 301-306, 1998; Ueda et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**: 11282-11286, 1993).

Las sinucleínas son una familia de proteínas neuronales presinápticas pequeñas compuestas de α -, β - y γ -sinucleínas, de las que únicamente los agregados de α -sinucleína se han asociado con varias enfermedades neurológicas (Ian et al., *Clinical Neurosc. Res.* **1**: 445-455, 2001; Trojanowski y Lee, *Neurotoxicology* **23**: 457-460, 2002). El papel de las sinucleínas (y, en particular, de la alfa-sinucleína) en la etiología de varias enfermedades neurodegenerativas y/o amiloides se ha desarrollado a partir de varias observaciones. Patológicamente, la α -sinucleína se identificó como un componente principal de los cuerpos de Lewy, las inclusiones características de la enfermedad Parkinson, y se aisló un fragmento de la misma a partir de placas amiloides de una enfermedad neurológica diferente, la enfermedad de Alzheimer. Bioquímicamente, se demostró que la α -sinucleína recombinante formaba fibrillas de tipo amiloide que recapitulaban las características ultraestructurales de la alfa-sinucleína aislada a partir de pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y atrofia sistémica múltiple. Además, la identificación de mutaciones dentro del gen de la α -sinucleína, además de en casos raros de enfermedad de Parkinson familiar, demostraron una asociación inequívoca entre la patología de la sinucleína y las enfermedades neurodegenerativas. La implicación común de la α -sinucleína en un espectro de enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia sistémica múltiple y la variante de enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy ha llevado a la clasificación de estas enfermedades con el término general de "sinucleinopatías".

Se considera que la formación de fibrillas y la agregación de la α -sinucleína juegan un papel principal en la disfunción neuronal y muerte de neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson (EP). Ciertas mutaciones en la α -sinucleína o la triplicación genómica de la α -sinucleína de tipo silvestre (que conduce a su sobreexpresión) producen ciertas formas familiares raras de enfermedad de Parkinson. Los modelos *in vitro* e *in vivo* sugieren que la sobreexpresión de la α -sinucleína de tipo silvestre induce muerte de células neuronales. Véase, por ejemplo, Polymeropoulos, et al. (1997) *Science* **276** (5321): 2045-7, Kruger, et al. (1998) *Nat Genet.* **18**(2): 106-8, Singleton, et

al. (2003) *Science* 302 (5646): 841, Miller, et al. (2004) *Neurology* 62(10): 1835-8, Hashimoto, et al. (2003) *Ann NY Acad Sci* 991: 171-88, Lo Bianco, et al. (2002) *Proc Natl Acad Sci USA* 99(16): 10813-8, Lee, et al. (2002) *Proc Natl Acad Sci USA* 99(13): 8968-73, Masliah, et al (2000) *Science* 287 (5456): 1265-9, Auluck, et al (2002) *Science* 295(5556): 865-8, Oluwatosin-Chigbu et al. (2003) *Biochem Biophys Res Commun* 309(3): 679-84, Klucken et al (2004) *J Biol Chem* 279(24): 25497-502. La protección de las neuronas de los efectos tóxicos de la α -sinucleína es una estrategia prometedora para tratar la enfermedad de Parkinson y otras sinucleinopatías tales como la demencia con cuerpos de Lewy.

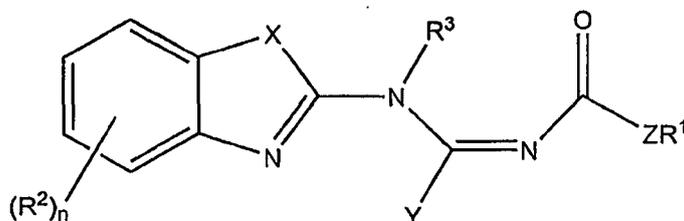
De esta manera, existe la necesidad de compuestos y composiciones que prevengan la toxicidad y/o agregación de la α -sinucleína y/o promuevan la desagregación de fibrillas de α -sinucleína. Dichos compuestos y composiciones son útiles para tratar o mejorar uno o más síntomas de las enfermedades y trastornos mediados por α -sinucleína, o enfermedades y trastornos en los que está implicada la formación de fibrillas de α -sinucleína, incluyendo pero sin limitación, la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia sistémica múltiple y la variante de la enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy.

Descripción resumida

En la presente memoria se proporcionan compuestos, composiciones que contienen los compuestos y procedimientos de uso de los compuestos como inhibidores de la α -sinucleína. También se proporcionan procedimientos de tratamiento para la mejora de uno o más síntomas de enfermedades y trastornos asociados con la toxicidad de la α -sinucleína. También se proporcionan procedimientos de tratamiento para la mejora de uno o más síntomas de enfermedades y trastornos asociados con la formación de fibrillas de α -sinucleína. Dichas enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. Otras enfermedades y trastornos incluyen tauopatías tales como, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer.

También se contempla el uso de cualquiera de los compuestos descritos para el tratamiento o mejora de uno o más síntomas de enfermedades y trastornos asociados con la toxicidad de la α -sinucleína o la formación de fibrillas de α -sinucleína. Además, también se contempla el uso de cualquiera de los compuestos descritos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la toxicidad de la α -sinucleína o la formación de fibrillas de α -sinucleína.

En una realización, los compuestos para uso como inhibidores de α -sinucleína en las composiciones y procedimientos proporcionados en la presente memoria tienen la Fórmula I:



en la que X es O, S o NR, donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;

Y es NRR' u OH; en el que R' es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;

Z es un enlace directo o NR;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, heteroaralquilo o heteroaralquenilo;

n es de 0 a 4;

R² se selecciona entre (i) o (ii) como se indica a continuación:

(i) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹¹⁰, halo, pseudohalo, OR¹¹¹, S(D)₈R¹¹², NR¹¹⁵R¹¹⁶ o N⁴R¹¹⁵R¹¹⁶R¹¹⁷; o

(ii) dos grupos R² cualesquiera, que sustituyen átomos adyacentes en el anillo, forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno;

A es O, S o NR¹²⁵;

R¹¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁶, halo pseudohalo, OR¹²⁵, SR¹²⁵, NR¹²⁷R¹²⁸ y SiR¹²²R¹²³R¹²⁴;

R^{111} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, $C(A)R^{129}$, $NR^{130}R^{131}$ y $SiR^{122}R^{123}R^{124}$;

D es O o NR^{125} ;

a es 0, 1 ó 2;

5 cuando a es 1 ó 2, R^{112} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, halo, pseudohalo, OR^{125} , SR^{125} y $NR^{132}R^{133}$;

cuando a es 0, R^{112} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, SR^{125} y $C(A)R^{129}$;

cada uno de R^{115} , R^{116} y R^{117} se selecciona independientemente entre (a) y (b) como se indica a continuación:

10 (a) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, $C(A)R^{129}$, OR^{125} o $NR^{132}R^{133}$;

(b) dos R^{115} , R^{116} y R^{117} cualesquiera forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo y el otro se selecciona como en (a);

15 R^{122} , R^{123} y R^{124} se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:

(i) cada uno de R^{122} , R^{123} y R^{124} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{125} o $NR^{132}R^{133}$; o

20 (ii) dos R^{122} , R^{123} y R^{124} cualesquiera forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y otro se selecciona como en (i);

R^{125} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;

25 R^{126} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{125} o $NR^{134}R^{135}$; en el que cada uno de R^{134} y R^{135} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{136} o $NR^{132}R^{133}$, o R^{134} y R^{135} forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo, en el que R^{136} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;

R^{127} y R^{128} se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:

30 (i) cada uno de R^{127} y R^{128} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{125} , $NR^{137}R^{138}$ o $C(A)R^{139}$, en el que cada uno de R^{137} y R^{138} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo, o forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y R^{139} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{140} o $NR^{132}R^{133}$, en el que R^{140} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o

(ii) R^{127} y R^{128} forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;

40 R^{129} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{140} o $NR^{132}R^{133}$;

cada uno de R^{130} y R^{131} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo o $C(A)R^{141}$, en el que R^{141} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{125} o $NR^{132}R^{133}$; o R^{130} y R^{131} forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;

45 cada uno de R^{132} y R^{133} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o R^{132} y R^{133} forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y

R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

50 en la que cada uno de X, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, se seleccionan cada uno impediéndose entre Q^1 ,

en el que Q^1 es halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo,

alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo,

55 trialquilalquilo, dialquilalquilo, alquildiarilalquilo, triarilalquilo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo,

aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalcoxi, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo,

aminocarbonilalcoxi, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalcoxi, alquilaminocarbonilalcoxi, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalcoxi,

60 arilaminocarbonilo, arilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilalcoxi, diarilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilalquilo, diarilaminocarbonilalcoxi, arilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilalquilo, arilalquilaminocarbonilalcoxi, alcoxi,

ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi,

65 aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido,

N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido,

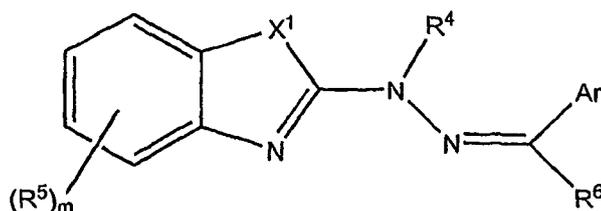
N,N',N'-trialquileido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquileido, N,N'-diaril-N'-alquileido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{151}R^{152}R^{153}$, $P(R^{150})_2$, $P(=O)(R^{150})_2$, $OP(=O)(R^{150})_2$, $-NR^{160}C(=O)R^{163}$, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxycarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; azido, tetrazolilo o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tialquilenoxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) en los que y es 1 ó 2; o dos grupos Q^1 , que sustituyen al mismo átomo, forman juntos alquilenoxo; y cada Q^1 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, se seleccionan cada uno independientemente entre Q^2 ; cada Q^2 es independientemente halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tio, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilenilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquilenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquilenilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquilenilo, aralquino, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alquilenilo, alquinoxilo, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotiureido, ureido, N-alquileido, N-arilureido, N'-alquileido, N',N'-dialquileido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquileido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquileido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquileido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquileido, N,N'-diaril-N'-alquileido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{151}R^{152}R^{153}$, $P(R^{150})_2$, $P(O)(R^{150})_2$, $OP(=O)(R^{150})_2$, $-NR^{160}C(=O)R^{163}$, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxycarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo, alquilarilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^2 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 o 1,3, forman juntos alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tialquilenoxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) en los que y es 1 ó 2; o dos grupos Q^2 , que sustituyen al mismo átomo de carbono, forman juntos alquilenoxo; R^{150} es hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterocicilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$, en el que cada uno de R^{170} y R^{171} es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocicilo, o R^{170} y R^{171} forman juntos alquilenilo, azaalquilenilo, oxaalquilenilo o tialquilenilo; cada uno de R^{151} , R^{152} y R^{153} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo; R^{160} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo; y R^{163} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterocicilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$.

En una realización, R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ariloxi, arilo, heteroarilo, halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxycarbonilo, hidroxycarbonilo, alquilamino y dialquilamino.

Como un experto en la materia reconocerá, la Fórmula I establece estructuralmente una forma tautomérica de los compuestos abarcados en la misma; la totalidad de dichas formas tautoméricas se contempla en la presente memoria.

También se describen compuestos de Fórmula II:

65



en la que X^1 es O, S y NR;

Ar es arilo o heteroarilo;

5 R^4 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

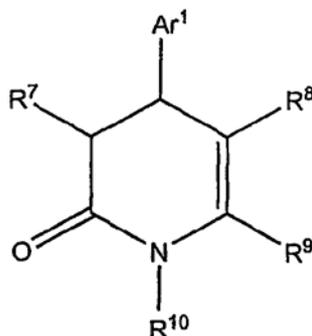
R^5 se selecciona como para R^2 ;

m es de 0 a 4; y

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

10 en la que cada uno de X^1 , Ar, R^4 , R^5 y R^6 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más, por ejemplo uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^1 .

También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula III:



15 en la que Ar^1 es arilo, heteroarilo o cicloalquilo;
 R^7 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o NRR, en el que R es hidrógeno o alquilo;

20 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente como para R^2 ; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

en la que cada uno de Ar^1 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^1 .

25 Por ejemplo, Ar^1 es arilo, heteroarilo o cicloalquilo, y está sin sustituir o sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, halo, pseudohalo, dialquilamino, ariloxi, aralcoxi, halo alquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heteroarilo o COOR, en el que R es hidrógeno o alquilo.

Por ejemplos, cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre (i) e (ii) como se indica a continuación:

30 (i) R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fenilo condensado; y

(ii) R^8 es CN o COOR²⁰⁰, en el que R^{200} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y R^9 es hidrógeno, alquilo o alquiltio; y

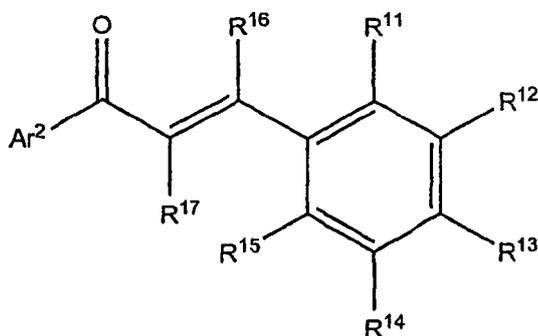
R^{10} es hidrógeno.

35 En un ejemplo de (i) anterior, R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fenilo condensado, que está sin sustituir o sustituido con halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo condensado, heterociclilo condensado, heteroarilo condensado, arilo (por ejemplo, fenilo) y arilo condensado (por ejemplo, anillo fenilo condensado), que está sin sustituir o sustituido con halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo condensado, heterociclilo condensado y cicloalquilo condensado.

40 En otro ejemplo, Ar^1 es fenilo, naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y está sin sustituir o sustituido con alquilo, alquenilo, halo, pseudohalo, dialquilamino, ariloxi, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo condensado, arilo, arilo condensado, heteroarilo, heteroarilo condensado, o COOR, en el que R es hidrógeno o alquilo.

45

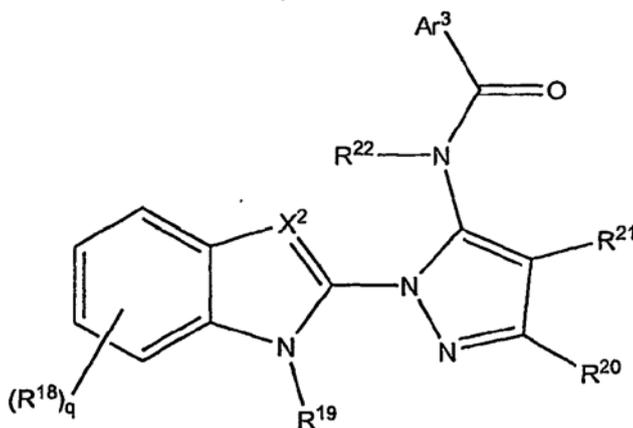
También se describen en la presente memoria compuestos de la Fórmula IV:



- 5 en la que Ar² es arilo o heteroarilo; y
 cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente como para R²;
 en la que cada uno de Ar², R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente sin sustituir o sustituido con
 uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente
 entre Q¹,

10

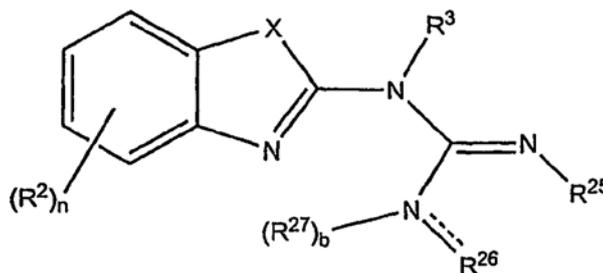
También se describen en la presente memoria compuestos de la Fórmula V:



- 15 en la que X² es N o CR;
 Ar³ es arilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo o COO-alquilo;
 cada uno de R¹⁸, R²⁰ y R²¹ se selecciona independientemente como para R²;
 q es de 0 a 4; y
 cada uno de R¹⁹ y R²² es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o
 20 heteroarilo;
 en la que cada uno de X², Ar², R¹⁸, R²⁰, R²¹, R¹⁹ y R²² está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o
 más sustituyentes, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹.

25

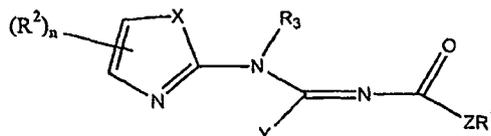
También se describen en la presente memoria compuestos de la Fórmula VI:



en la que X, R², R³ y n son como se definen en cualquier otra parte de la presente memoria;
 R²⁵ y R²⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heteroarilo o heterociclilo;
 b es 1 cuando el enlace N-R²⁶ es un enlace sencillo;
 b es 0 cuando el enlace N-R²⁶ es un doble enlace; y

- 5 R²⁷ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo
 en la que cada uno de X, R², R³, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más
 sustituyentes, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹.

- 10 En otra realización, los compuestos para su uso como inhibidores de α -sinucleína en las composiciones y
 procedimientos descritos en la presente memoria tienen la **Fórmula VII**:



- 15 en la que X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno o alquilo;
 Y es NRR u OH;
 Z es un enlace directo o NR;
 R¹ es alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o aralquenoilo;
 R² es halo, pseudohalo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, aralcoxi, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;
 n es 0, 1 ó 2;
 20 R³ es hidrógeno o alquilo; y
 en la que cada uno de X, Y, Z, R¹, R² y R³ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más
 sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹.
 Como un experto en la materia reconocerá, la Fórmula VII establece estructuralmente una forma tautomérica del
 género de compuestos; todas esas formas tautoméricas se contemplan en la presente memoria.

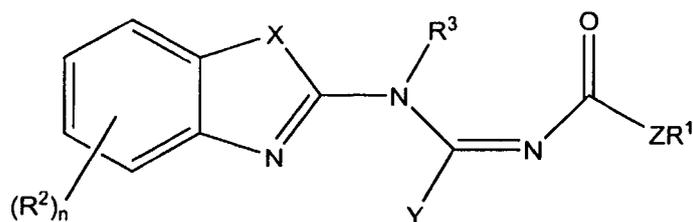
- 25 También se describen derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres,
 solvatos, hidratos y profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria. Las sales farmacéuticamente
 aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de amina, tales como, pero sin limitación, N,N'-dibenciletilendiamina,
 30 cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina,
 procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzoimidazol, dietilamina y otras
 alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitación,
 litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero sin limitación, bario, calcio y magnesio; sales
 de metales de transición, tales como, pero sin limitación cinc y aluminio, y otras sales metálicas, tales como, pero sin
 35 limitación, hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; e incluyendo también, pero sin limitación, sales de ácidos
 minerales, tales como, pero sin limitación, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin
 limitación, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

- También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos proporcionados en la
 presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, las composiciones farmacéuticas
 40 se formulan para la administración de una sola dosis.

- También se proporcionan procedimientos para tratar o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos
 mediados por α -sinucleína. Dichas enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedad de
 45 Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple y la variante de enfermedad de Alzheimer con
 cuerpos de Lewy.

- Se proporciona un procedimiento para tratar o mejorar uno o más síntomas asociados con la toxicidad de la α -
 sinucleína. Se proporcionan procedimientos de prevención de la formación de fibrillas de α -sinucleína. Se
 proporcionan procedimientos de alteración o desagregación de fibrillas de α -sinucleína. En la presente memoria se
 50 contemplan procedimientos para restaurar el tráfico de vesículas y/o invertir los cambios en el metabolismo de
 lípidos y procedimientos para ralentizar o revertir o mejorar la neurodegeneración.

- En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o VII,
 55 en la que un compuesto de Fórmula I es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

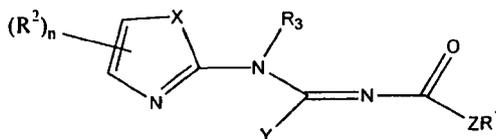
- 5 X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;
Y es NRR', en el que R' es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;
Z es un enlace directo o NR;
- 10 R¹ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno;
n es de 0 a 4;
R² se selecciona entre (i) o (ii) como se indica a continuación:
- 15 (i) hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹¹⁰, halo, pseudohalo, OR¹¹¹, S(D)_aR¹¹², NR¹¹⁵R¹¹⁶ o N⁺R¹¹⁵R¹¹⁶R¹¹⁷; o
(ii) dos grupos R² cualesquiera, que sustituyen átomos adyacentes en el anillo, forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno;
- 20 A es O, S o NR¹²⁵;
R¹¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁶, halo, pseudohalo, OR¹²⁵, SR¹²⁵, NR¹²⁷R¹²⁸ y SiR¹²²R¹²³R¹²⁴;
R¹¹¹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁹, NR¹³⁰R¹³¹ y SiR¹²²R¹²³R¹²⁴;
- 25 D es O o NR¹²⁵;
a es 0, 1 ó 2;
cuando a es 1 ó 2, R¹¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, halo, pseudohalo, OR¹²⁵, SR¹²⁵ y NR¹³²R¹³³;
cuando a es 0, R¹¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, SR¹²⁵ y C(A)R¹²⁹;
- 30 cada uno de R¹¹⁵, R¹¹⁶ y R¹¹⁷ se selecciona independientemente entre (a) y (b) como se indica a continuación:
(a) hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁹, OR¹²⁵ o NR¹³²R¹³³; o
(b) dos R¹¹⁵, R¹¹⁶ y R¹¹⁷ cualesquiera forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, y el otro se selecciona como en (a);
- R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:
- 40 (i) cada uno de R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹²⁵ o NR¹³²R¹³³; o
(ii) dos R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ cualesquiera forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y el otro se selecciona como en (i);
- 45 R¹²⁵ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;
R¹²⁶ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹²⁵ o NR¹³⁴R¹³⁵, en los que cada uno de R¹³⁴ y R¹³⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹³⁶ o NR¹³²R¹³³, o R¹³⁴ y R¹³⁵ forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, en los que R¹³⁶ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;
- 50 R¹²⁷ y R¹²⁸ se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:
(i) cada uno de R¹²⁷ y R¹²⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹²⁵, NR¹³⁷R¹³⁸ o C(A)R¹³⁹, en los que cada uno de R¹³⁷ y R¹³⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo, o forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y R¹³⁹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino,
- 55

arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹⁴⁰ o NR¹³²R¹³³, en el que R¹⁴⁰ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o
(ii) R¹²⁷ y R¹²⁸ forman juntos alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno;

- 5 R¹²⁹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹⁴⁰ o NR¹³²R¹³³,
cada uno de R¹³⁰ y R¹³¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo o C(A)R¹⁴¹, en el que R¹⁴¹ es alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹²⁵ o NR¹³²R¹³³, o R¹³⁰ y R¹³¹ forman juntos alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno;
10 cada uno de R¹³² y R¹³³ es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o R¹³² y R¹³³ forman juntos alqueno, alqueno, alquino, heteroalqueno; y
R³ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
15 en la que cada uno de X, Y, Z, R¹, R² y R³ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹,
en el que Q¹ es halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tio, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalqueno, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo,
20 alqueno que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquino que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heteroarilalquilo, triarilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo,
heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo,
aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalcoxi, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalcoxi,
25 arilaminocarbonilo, arilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilalcoxi, diarilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilalquilo, diarilaminocarbonilalcoxi, arilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilalquilo, arilalquilaminocarbonilalcoxi, alcoxi,
ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueno, alquino, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi,
aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido,
30 N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-
alquilureido, N,N',N'-trialquilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo,
35 diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino,
arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroarilitio, azido, -N⁺R¹⁵¹R¹⁵²R¹⁵³, P(R¹⁵⁰)₂, P(=O)(R¹⁵⁰)₂, OP(=O)(R¹⁵⁰)₂, -NR¹⁶⁰C(=O)R¹⁶³, dialquilarilfosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo,
40 alquilitio, arilitio, perfluoroalquilitio, hidroxycarbonilalquilitio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi,
dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo,
dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; azido, tetrazolilo o dos grupos
45 Q¹, que sustituyen átomos en una disposición 1,2 o 1,3, forman juntos alquilenodioxi (es decir, -O-(CH₂)_y-O-), tioalquilenodioxi (es decir, -S-(CH₂)_y-O-) o alquilenoditioxi (es decir, -S-(CH₂)_y-S-) en el que y es 1 ó 2; o dos grupos Q¹,
que sustituyen al mismo átomo de carbono, forman juntos alqueno; y
cada Q¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos
o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q²;
50 cada Q² es independientemente halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tio, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalqueno, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo,
alqueno que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquino que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heteroarilalquilo, triarilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo,
55 heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi,
heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueno, alquino, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi,
60 dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido,
N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-trialquilureido,
amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo,
65 alquilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo,

alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{151}R^{152}R^{153}$, $P(R^{150})_2$, $P(=O)(R^{150})_2$, $OP(=O)(R^{150})_2$, $-NR^{160}C(=O)R^{163}$, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxycarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo, alquilarilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupo Q^2 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 o 1,3, forman juntos alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) en los que y es 1 ó 2; o dos grupos Q^2 , que sustituyen al mismo átomo de carbono, forman juntos alquileno; R^{150} es hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterocicilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$, en el que cada uno de R^{170} y R^{171} es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocicilo, o R^{170} y R^{171} forman juntos alquileno, azaalquileno, oxaalquileno o tialquileno; cada uno de R^{151} , R^{152} y R^{153} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo; R^{160} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo; y R^{163} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterocicilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$

y un compuesto de Fórmula VII es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es O, S o NR, en la que R es hidrógeno o alquilo;
 Y es NRR;
 Z es un enlace directo o NR;
 R^1 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o aralqueno;
 R^2 es halo, pseudohalo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, aralcoxi, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;
 n es 0, 1 ó 2;
 R^3 es hidrógeno o alquilo; y
 en la que cada uno de X, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^1 , en el que Q^1 es como se ha definido anteriormente con respecto a la estructura de fórmula I; y
 cada Q^1 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^2 ;
 cada Q^2 es como se ha definido anteriormente con respecto a la estructura de fórmula I, para uso en terapia.

En la puesta en práctica de los procedimientos, se administran cantidades eficaces de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de los compuestos.

Se describen artículos de fabricación que contienen material de envase, un compuesto o composición proporcionada en la presente memoria que es útil para tratar o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por α -sinucleína, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición es útil para tratar o mejorar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por α -sinucleína.

Descripción resumida de las figuras

La FIG. 1 establece las estructuras para ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula I, como se ha descrito en la presente memoria.

La FIG. 2 establece las estructuras para ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula VII, como se ha descrito en la presente memoria.

La FIG. 3 establece las estructuras para ciertos compuestos de acuerdo con la Fórmula III, como se ha descrito en la presente memoria.

Descripción detallada

A. Definiciones.

- 5 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Todas las patentes, solicitudes, publicaciones de solicitudes y otras publicaciones se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de que en la presente memoria haya una pluralidad de definiciones para un término, prevalecen los de esta sección a menos que se indique otra cosa.
- 10 Como se usa en la presente memoria, α -sinucleína se refiere a una de una familia de proteínas relacionadas estructuralmente que se expresan prominentemente en el sistema nervioso central. La proteína α -sinucleína agregada forman lesiones cerebrales que son características de algunas enfermedades neurodegenerativas (sinucleinopatías). El gen de la α -sinucleína, que se denomina SNCA, está en el cromosoma 4q21. Una forma de enfermedad de Parkinson hereditaria se debe a mutaciones en SNCA. Otra forma de enfermedad de Parkinson hereditaria se debe a una triplicación de SNCA.
- 15 Como se describe en la presente memoria, los derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Dichos derivados pueden prepararse fácilmente por los expertos en la materia usando procedimientos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos o son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de amina, tales como, pero sin limitación, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzoimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroxiometil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitación, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero sin limitación, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, pero sin limitación, cinc; y otras sales metálicas, tales como, pero sin limitación, hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; e incluyendo también, pero sin limitación, nitratos, boratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, sales de ácidos minerales, tales como, pero sin limitación, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitación, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, oxalatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y ésteres heterociclilo de grupos ácidos, incluyendo, pero sin limitación, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfúricos y ácidos borónicos. Los enol éteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, derivados de fórmula $C=C(OR)$, en la que R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los enol ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, derivados de fórmula $C=C(OC(O)R)$, en la que R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Son solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, complejos de un compuesto con uno o más disolventes o moléculas de agua, o de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de uno a aproximadamente 2,3 ó 4, moléculas de agua o disolvente.
- 20 Como se usa en la presente memoria, tratamiento significa cualquier manera en la que se mejoran o se alteran de forma beneficiosa de otra forma uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno. El tratamiento también incluye cualquier uso farmacéutico de las composiciones de la presente memoria, tal como el uso para tratar enfermedades o trastornos en los que está implicada la formación de fibrillas de α -sinucleína.
- 25 Como se usa en la presente memoria, la mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular se refiere a cualquier reducción, permanente o temporal, duradera o transitoria que pueda atribuirse o asociarse con la administración de la composición.
- 30 Como se usa en la presente memoria, CI_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de ensayo particular que consigue una inhibición del 50% de la respuesta máxima, tal como la modulación de la formación de fibrillas de α -sinucleína, en un ensayo que mide dicha respuesta.
- 35 Como se usa en la presente memoria, CE_{50} se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que induce una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que se induce, provoca o potencia por el compuesto de ensayo particular.
- 40 Como se usa en la presente memoria, un profármaco es un compuesto que, tras la administración *in vivo*, se metaboliza por una o más etapas o procesos o se convierte de otra manera en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo se
- 45
- 50
- 55
- 60

modifica de tal forma que el compuesto activo se regenere por procesos metabólicos. El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. Gracias al conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo de los fármacos *in vivo*, los expertos en la materia, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A. Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392).

Debe entenderse que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser de configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de los mismos. De esta manera, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros o ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. En el caso de restos aminoácídicos, dichos restos pueden estar en la forma L o D. La configuración para restos aminoácídicos naturales generalmente es L. Cuando no se especifica, el resto está en forma L. Como se usa en la presente memoria, el término "aminoácido" se refiere a α -aminoácidos que son racémicos, o de configuración D o L. La denominación "d" que precede a un aminoácido (por ejemplo, dAla, dSer, dVal, etc.) se refiere al isómero D del aminoácido. La designación "dl" antes del nombre de un aminoácido (por ejemplo, dlPip) se refiere a una mezcla de los isómeros L y D del aminoácido. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden experimentar epimerización *in vivo*. Por lo tanto, un experto en la materia reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, en caso de compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

Como se usa en la presente memoria, sustancialmente puro significa suficientemente homogéneo para aparecer sin impurezas fácilmente detectables como se determina por procedimientos de análisis convencionales, tales como cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (MS), usados por los expertos en la materia para evaluar dicha pureza, o suficientemente puro de tal forma que una purificación adicional no altere de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como las actividades enzimáticas y biológicas de la sustancia. Los expertos en la materia conocen procedimientos para la purificación de los compuestos para producir compuestos químicamente puros de forma sustancial. Sin embargo, un compuesto químicamente puro de forma sustancial puede ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, la purificación adicional podría aumentar la actividad específica del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, las cadenas de carbono "alquilo," "alquenilo" y "alquinilo", si no se especifica, contienen de 1 a 20 carbonos, o de 1 ó 2 a 16 carbonos y son lineales o ramificadas. Las cadenas de carbono alquenilo de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 dobles enlaces y las cadenas de carbono alquinilo de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 dobles enlaces. Las cadenas de carbono alquinilo de 2 a 20 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 8 triples enlaces, y las cadenas de carbono alquinilo de 2 a 16 carbonos, en ciertas realizaciones, contienen de 1 a 5 triples enlaces. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ejemplares incluyen en la presente memoria, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, isohexilo, alilo (propenil) y propargilo (propinilo). Como se usa en la presente memoria, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior se refieren a cadenas de carbono que tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 carbonos hasta aproximadamente 6 carbonos. Como se usa en la presente memoria, "alqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos saturado mono- o multi- cíclico, en ciertas realizaciones de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquenilo y cicloalquinilo se refieren a sistemas de anillo mono- o multicíclicos que incluyen respectivamente al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden, en ciertas realizaciones, contener de 3 a 10 átomos de carbono, conteniendo los grupos cicloalquenilo, en realizaciones adicionales, de 4 a 7 átomos de carbono y conteniendo los grupos cicloalquinilo, en realizaciones adicionales, de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos de los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden componerse de un anillo, o dos o más anillos que pueden unirse entre sí de una manera condensada, puenteada o espiro-conectada. "Cicloalqu(en)(in)ilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación grupos, tales como fluorenilo sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, y naftilo sustituido o sin sustituir.

Como se usa en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros, en el que uno o más, en una realización de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillos es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo,

imidazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

5 Como se usa en la presente memoria, un grupo "heteroarilo" es un grupo heteroarilo que está cargado positivamente en uno o más de los heteroátomos.

10 Como se usa en la presente memoria, "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático, monocíclico o multicíclico, en una realización de 3 a 10 miembros, en otra realización de 4 a 7 miembros, en una realización adicional de 5 a 6 miembros, en el que uno o más, en ciertas realizaciones, de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillos es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones en las que el heteroátomo o heteroátomos son nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterocicilalquilo, acilo, guanidino, o el nitrógeno puede cuaternizarse para formar un grupo amonio, en el que los sustituyentes se seleccionan como antes.

15 Como se usa en la presente memoria, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo.

20 Como se usa en la presente memoria, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo heteroarilo.

Como se usa en la presente memoria, "halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.

25 Como se usa en la presente memoria, los grupos pseudohaluros o pseudohalo son grupos que se comportan de manera sustancialmente similar a los haluros. Dichos compuestos pueden usarse de la misma manera y tratarse de la misma manera que los haluros. Los pseudohaluros incluyen, pero sin limitación, cianuro, cianato, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi y azida.

30 Como se usa en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Dichos grupos incluyen, pero sin limitación, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.

Como se usa en la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a RO-, en el que R es un grupo haloalquilo.

35 Como se usa en la presente memoria, "sulfinilo" o "tionilo" se refiere a -S(O)-. Como se usa en la presente memoria, "sulfonilo" o "sulfurilo" se refiere a -S(O)₂-. Como se usa en la presente memoria, "sulfo" se refiere a -S(O)₂O-.

Como se usa en la presente memoria, "carboxi" se refiere a un radical divalente, -C(O)O-.

40 Como se usa en la presente memoria, "aminocarbonilo" se refiere a -C(O)NH₂.

45 Como se usa en la presente memoria, "alquilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NHR, en el que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior. Como se usa en la presente memoria, "dialquilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NR¹R en el que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de fórmula -NR¹COR en la que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.

Como se usa en la presente memoria, "diarilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NRR' en el que R y R' se seleccionan independientemente entre arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

50 Como se usa en la presente memoria, "arilalquilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NRR¹, en el que uno de R y R¹ es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo, y el otro de R y R' es alquilo, incluyendo alquilo inferior.

Como se usa en la presente memoria, "arilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NHR, en el que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

55 Como se usa en la presente memoria, "hidroxicarbonilo" se refiere a -COOH.

Como se usa en la presente memoria, "alcoxicarbonilo" se refiere a -C(O)OR, en el que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.

60 Como se usa en la presente memoria, "ariloxicarbonilo" se refiere a -C(O)OR, en el que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

65 Como se usa en la presente memoria, "alcoxi" y "alquiltio" se refieren a RO- y RS-, en los que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior.

Como se usa en la presente memoria, "ariloxi" y "arilitio" se refieren a RO- y RS-, en los que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

Como se usa en la presente memoria, "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones lineal o ramificado, teniendo en una realización de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, teniendo en otra realización de 1 a 12 carbonos. En una realización más alquileno incluye alquileno inferior. Opcionalmente, pueden existir insertados junto con el grupo alquileno, uno o más grupos oxígeno, azufre, incluyendo S(=O) y S(=O)₂, o átomos de nitrógeno sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos -NR- y -N¹RR-, en los que el sustituyente o sustituyentes de nitrógeno son alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o COR', en el que R' es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, -OY o -NYY, en los que Y es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los grupos alquileno incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-(CH₂)₃-), metilendioxi (-O-CH₂-O-) y etilendioxi (-O-(CH₂)₂-O-). La expresión "alquileno inferior" se refiere a grupos alquileno que tienen de 1 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alquileno son alquileno inferior, incluyendo alquileno de 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "azaalquileno" se refiere a -(CRR)_n-NR-(CRR)_m-, en los que cada uno de n y m es independientemente un número entero de 0 a 4. Como se usa en la presente memoria, "oxaalquileno" se refiere a -(CRR)_n-O-(CRR)_m-, en el que cada uno de n y m es independientemente un número entero de 0 a 4. Como se usa en la presente memoria, "tiaalquileno" se refiere a -(CRR)_n-S-(CRR)_m-, -(CRR)_n-S(=O)-(CRR)_m- y -(CRR)_n-S(=O)₂-(CRR)_m-, en los que cada uno de n y m es independientemente un número entero de 0 a 4.

Como se usa en la presente memoria, "alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente, lineal, ramificado o cíclico, en una realización lineal o ramificado, teniendo en ciertas realizaciones de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace, en otras realizaciones de 1 a 12 carbonos. En otras realizaciones, los grupos alquenileno incluyen alquenileno inferior. Opcionalmente, pueden existir insertados junto con el grupo alquenileno, uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o sin sustituir, en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo. Los grupos alquenileno incluyen, pero sin limitación, -CH=CH-CH=CH- y -CH=CH-CH₂-. La expresión "alquenileno inferior" se refiere a grupos alquenileno que tienen de 2 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alquenileno son alquenileno inferior, incluyendo alquenileno de 3 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones lineal o ramificado, teniendo en una realización de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace, en otra realización de 1 a 12 carbonos. En una realización más, alquinileno incluye alquinileno inferior. Opcionalmente, pueden existir insertados junto con el grupo alquinileno uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o sin sustituir, en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo. Los grupos alquinileno incluyen, pero sin limitación, -C≡C-C≡C-, -C≡C- y -C≡C-CH₂-. La expresión "alquinileno inferior" se refiere a grupos alquinileno que tienen de 2 a 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alquinileno son alquinileno inferior, incluyendo alquinileno de 3 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "alqu(en)(in)ileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente lineal, ramificado o cíclico, en ciertas realizaciones lineal o ramificado, teniendo en una realización de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, al menos un triple enlace y al menos un doble enlace; en otra realización de 1 a 12 carbonos. En otras realizaciones, alqu(en)(in)ileno incluye alqu(en)(in)ileno inferior. Opcionalmente, pueden existir insertados junto con el grupo alquinileno uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o sin sustituir, en los que el sustituyente de nitrógeno es alquilo. Los grupos alqu(en)(in)ileno incluyen, pero sin limitación, -C=C-(CH₂)_n-C≡C-, en el que n es 1 ó 2- La expresión "alqu(en)(in)ileno inferior" se refiere a grupos alqu(en)(in)ileno que tienen hasta 6 carbonos. En ciertas realizaciones, los grupos alqu(en)(in)ileno tienen aproximadamente 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "cicloalquileno" se refiere a un sistema de anillos divalente saturado a mono- o multicíclico, en ciertas realizaciones de 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquenileno y cicloalquinileno se refieren a sistemas de anillos divalentes mono- o multicíclicos que incluyen respectivamente al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquenileno u cicloalquinileno pueden, en ciertas realizaciones, contener de 3 a 10 átomos de carbono, conteniendo los grupos cicloalquenileno en ciertas realizaciones de 4 a 7 átomos de carbono y conteniendo los grupos cicloalquinileno en ciertas realizaciones de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos de los grupos cicloalquileno, cicloalquenileno y cicloalquinileno pueden estar compuestos de un anillo o dos o más anillos que pueden unirse entre sí de una manera condensada, puenteada o espiro-conectada. "Cicloalqu(en)(in)ileno" se refiere a un grupo cicloalquileno que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se usa en la presente memoria, "arileno" se refiere a un grupo aromático divalente monocíclico o policíclico, en ciertas realizaciones monocíclico, teniendo en una realización de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un anillo aromático, en otra realización de 5 a 12 carbonos. En otras realizaciones, arileno incluye arileno

inferior. Los grupos arileno incluyen, pero sin limitación, 1,2-, 1,3- y 1,4-fenileno. La expresión "arileno inferior" se refiere a grupos arileno que tienen 6 carbonos.

5 Como se usa en la presente memoria, "heteroarileno" se refiere a un sistema de anillos aromáticos divalente, monocíclico o multicíclico, en una realización de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 átomos en el anillo o anillos, en el que uno o más, en ciertas realizaciones de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillos es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre. La expresión "heteroarileno inferior" se refiere a grupos heteroarileno que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo.

10 Como se usa en la presente memoria, "heterociclileno" se refiere a un sistema de de anillos no aromático divalente, monocíclico o multicíclico, en ciertas realizaciones de 3 a 10 miembros, en una realización de 4 a 7 miembros, en otra realización de 5 a 6 miembros, en el que uno o más, incluyendo de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillos es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno o azufre.

15 Como se usa en la presente memoria, "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido", "alquinilo sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "cicloalquinilo sustituido", "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido", "heterociclilo sustituido", "alquileno sustituido", "alquenileno sustituido", "alquinileno sustituido", "cicloalquileno sustituido", "cicloalquenileno sustituido", "cicloalquinileno sustituido", "arileno sustituido", "heteroarileno sustituido" y "heterociclileno sustituido" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas realizaciones uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, en los que los sustituyentes son como se definen en la presente memoria, en una realización seleccionados entre Q¹.

25 Como se usa en la presente memoria, "alquilideno" se refiere a un grupo divalente, tal como =CR'R", que está enlazado a un átomo de otro grupo, formando un doble enlace. Los grupos alquilideno incluyen, pero sin limitación, metilideno (=CH₂) y etilideno (=CHCH₃). Como se usa en la presente memoria, "arilalquilideno" se refiere a un grupo alquilideno, en el que tanto R' como R" son un grupo arilo. Son grupos "cicloalquilideno" aquellos en los que R' y R" se unen para formar un anillo carbocíclico. Son grupos "Heterociclilideno" aquellos en los que al menos uno de R' y R" contiene un heteroátomo en la cadena, y R' y R" se unen para formar un anillo heterocíclico.

30 Como se usa en la presente memoria, "amido" se refiere al grupo divalente -C(O)NH-. "Tioamido" se refiere al grupo divalente -C(S)NH-. "Oxiamido" se refiere al grupo divalente -OC(O)NH-. "Tiaamido" se refiere al grupo divalente -SC(O)NH-. "Ditiaamido" se refiere al grupo divalente -SC(S)NH-. "Ureido" se refiere al grupo divalente -HNC(O)NH-. "Tioureido" se refiere al grupo divalente -HNC(S)NH-.

35 Como se usa en la presente memoria, "semicarbazida" se refiere a -NHC(O)NHNH-. "Carbazato" se refiere al grupo divalente -OC(O)NHNH-. "Isotiocarbazato" se refiere al grupo divalente -SC(O)NHNH-. "Tiocarbazato" se refiere al grupo divalente -OC(S)NHNH-. "Sulfonilhidrazida" se refiere al grupo divalente -SO₂NHNH-. "Hidrazida" se refiere al grupo divalente -C(O)NHNH-. "Azo" se refiere al grupo divalente -N=N-. "Hidrazinilo" se refiere al grupo divalente -NH-NH-.

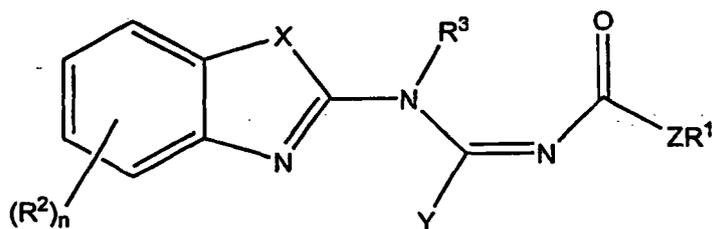
40 Cuando el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes.

45 Como se usa en la presente memoria, las abreviaturas para cualquiera de los grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, están de acuerdo, a menos que se indique otra cosa, con su uso común, abreviaturas reconocidas o la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (véase, (1972) Biochem. 77:942-944).

50 B. Compuestos.

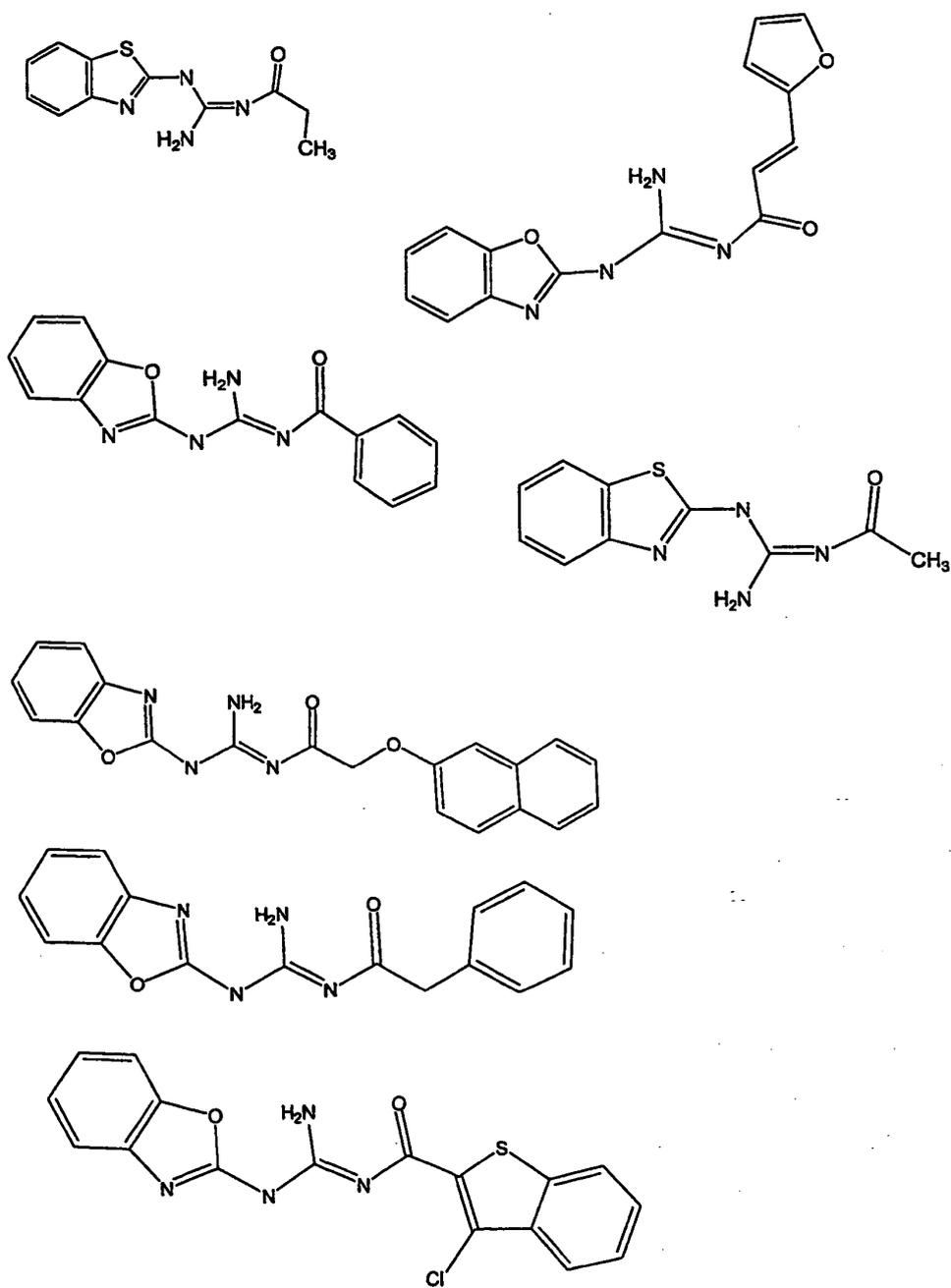
Los compuestos proporcionados en la presente memoria para uso en las composiciones y procedimientos proporcionados en la presente memoria presentan actividad *in vitro* e *in vivo* contra enfermedades y trastornos mediados por α -sinucleína. En una realización, los compuestos tratan o mejoran uno o más síntomas asociados con la toxicidad de la α -sinucleína. En una realización, los compuestos afectan a la agregación de la α -sinucleína o fragmentos de la misma. En otra realización, los compuestos no afectan a la agregación, sino que ejercen un efecto terapéutico sobre la toxicidad de la α -sinucleína.

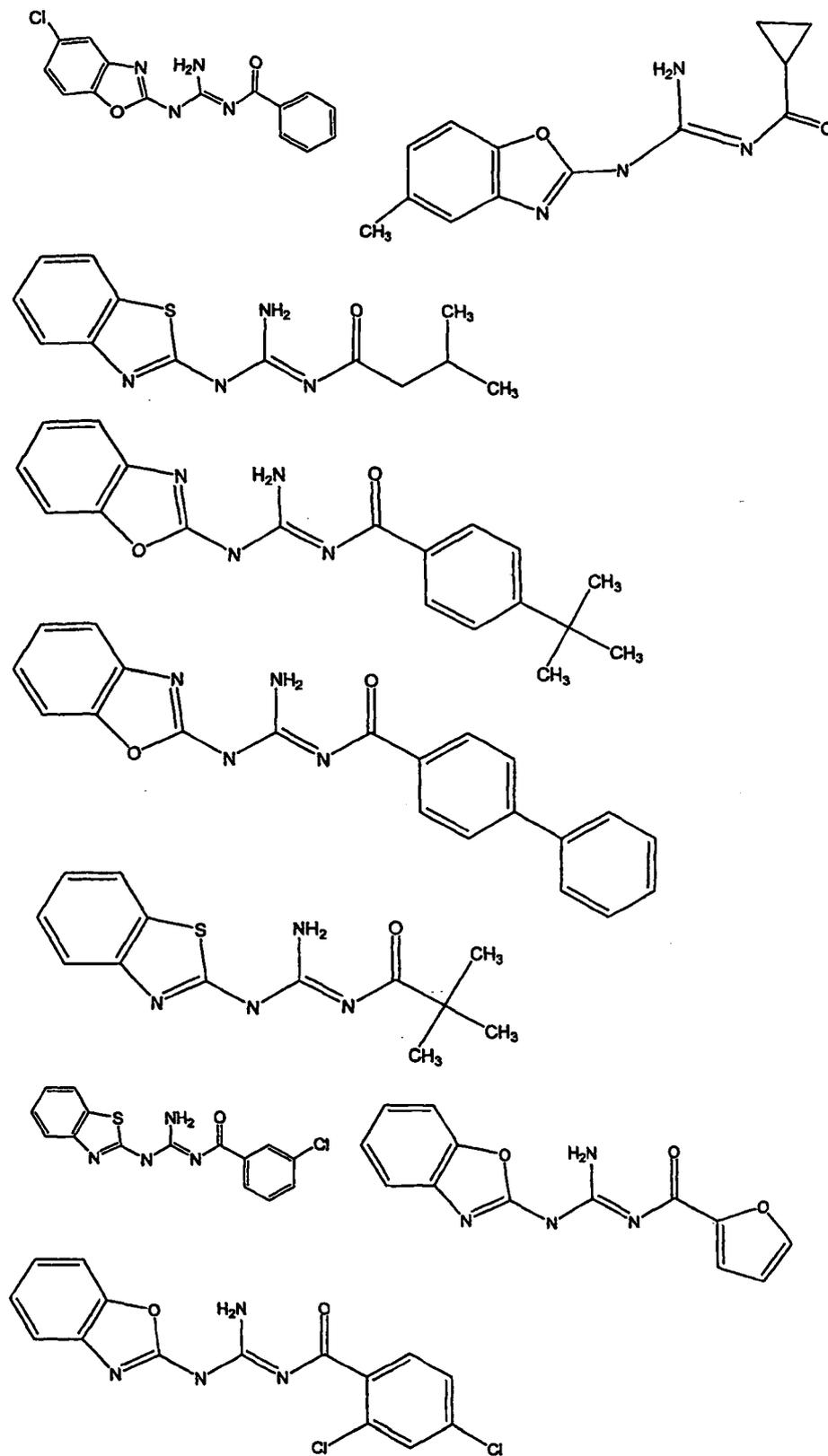
60 En una realización, los compuestos para use en las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria tienen la Fórmula I:

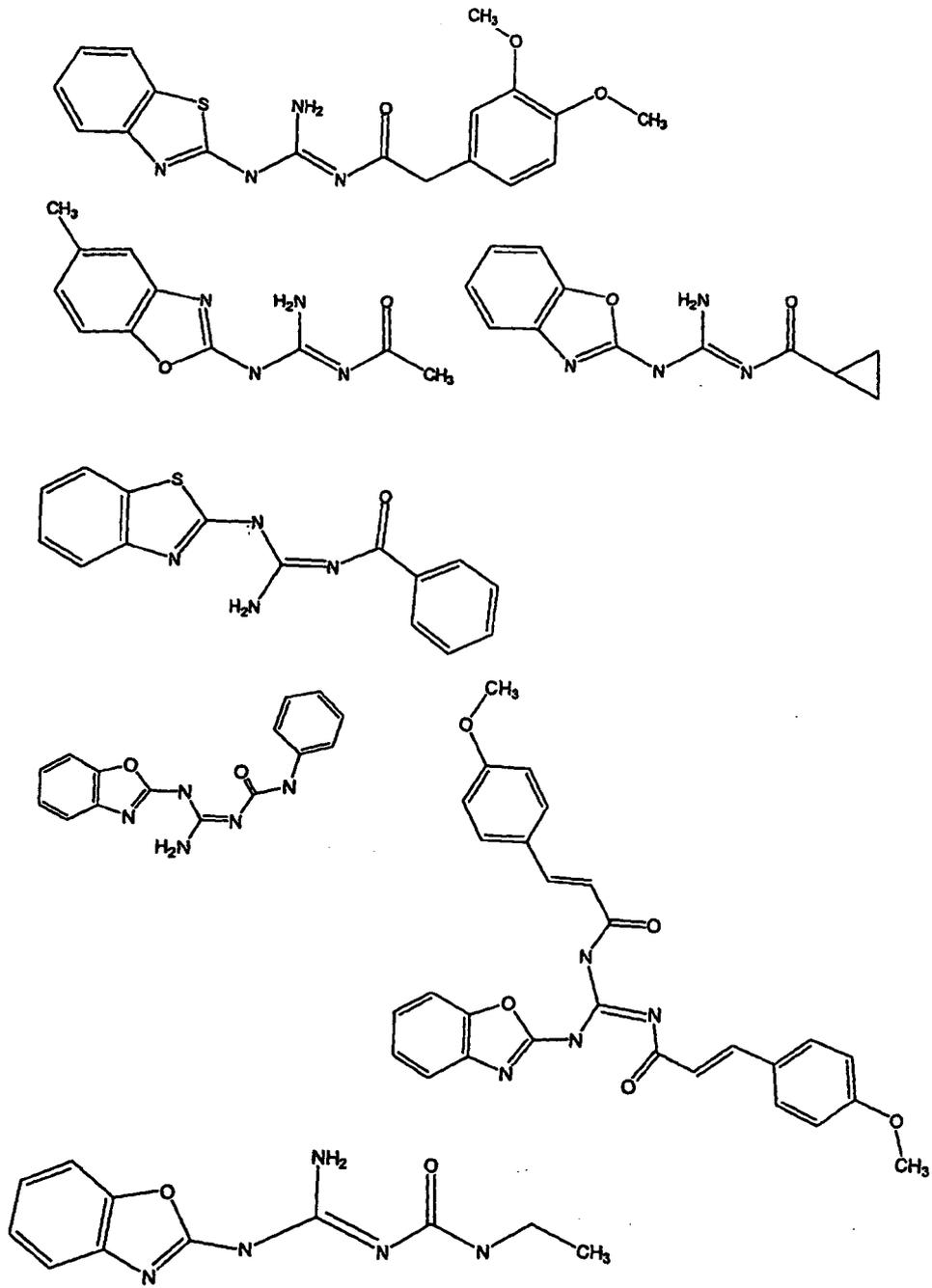


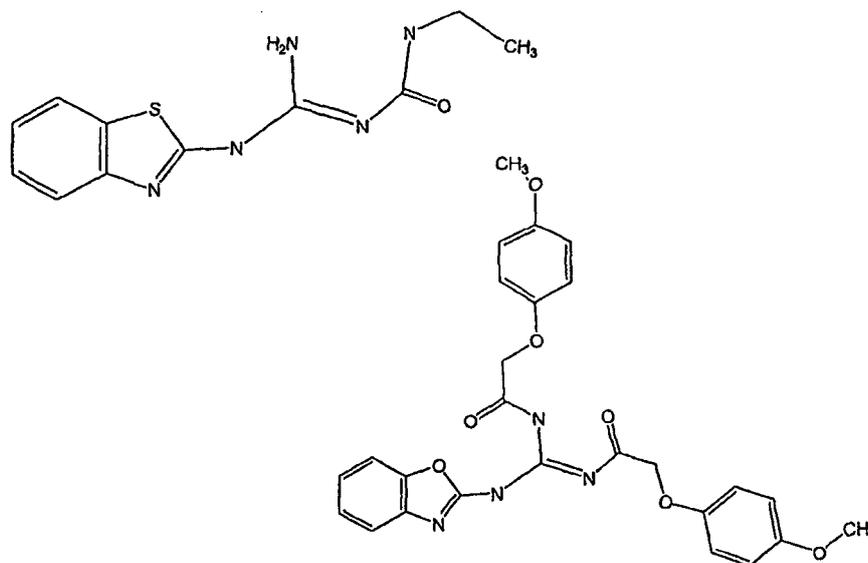
en la que X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno o alquilo;

- 5 Y es NRR' u OH, en el que R' es hidrógeno o alquilo;
Z es un enlace directo o NR;
R¹ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, heteroaralquilo o heteroaralqueno;
R² es halo, pseudohalo, alcoxi o alquilo;
10 n es 0 ó 1;
R³ es hidrógeno o alquilo;
en la que cada uno de X, Y, Z, R¹, R² y R³ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹.
- 15 En una realización, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre arilo, heteroarilo, halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxycarbonilo, hidroxycarbonilo, alquilamino y dialquilamino.
- En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula I en la que R es hidrógeno.
- 20 En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula I en la que n es 0 ó 1,
- En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula I en la que X es S, O o NH.
- 25 En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula I en la que Y es NH₂.
- En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula I en la que Z es un enlace directo o NH.
- En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula I en la que R¹ es etilo, 2-(2-furil)etenilo, fenilo, metilo, 2-naftiloximetilo, bencilo, 3-cloro-2-benzotienilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, isobutilo, 4-terc-butilfenilo, 4-bifenilo, terc-butilo, 3-clorofenilo, 2-furilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-(4-metoxifenil)etenilo, 4-metoxifenoximetilo, isopentilo, isopropilo, 2-ciclopentiletilo, ciclopentilmetilo, 2-fenilpropilo, 2-feniletilo, 1-metil-2-feniletilo, 1-metil-2-feniletetenilo, 2-benciletilo, 2-feniletetenilo, 5-hexinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, t-butoximetilo, t-butilmetilo, 1-etilpentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, 2-ciclopentiletilo, ciclopentilmetilo, 2-fluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-dimetiletetenilo, 1,2-propenilo, 2-(3-trifluorometilfenil)etenilo, 3,4-butenilo, 2-(2-furil)etilo, 2-cloroetenilo, 2-(2-clorofenil)etenilo, 1-metil-2,2-diclorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, propionato de metilo, ácido propiónico, butirato de metilo, ácido butírico, ácido pentanoico, metil-t-butiléter, dimetilaminometilo, 2-(2-tetrahydrofuril)-etilo o 2-(2-tetrahydrofuril)-metilo.
- 30 En otra realización, R² es halo o alquilo. En otra realización, R² es cloro o metilo.
- En otra realización, R³ es hidrógeno.
- En otra realización, los compuestos de Fórmula I incluyen:
- 45



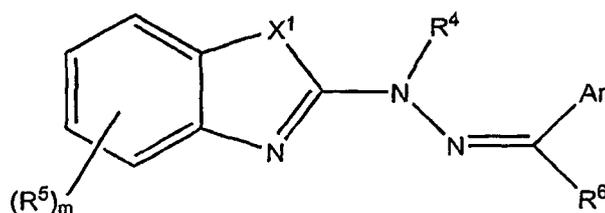






En otra realización, los compuestos de Fórmula I pueden tener una estructura como se establece en la FIG. 1.

5 También se describen en la presente memoria compuestos de la Fórmula II:



10 en la que X^1 es O o NR, en el que R es H o alquilo;

Ar es arilo o heteroarilo, y está sin sustituir o sustituido con alcoxi, alquilo, hidroxilo, alquilenodioxo, dialquilamino, heterociclilo o carboxi;

R^4 es alquilo o hidrógeno;

R^5 es halo o pseudohalo;

m es 0 ó 1;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

15 en la que cada uno de X^1 , Ar, R^4 , R^5 y R^6 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^1 .

20 Por ejemplo, los compuestos tienen la Fórmula II, en la que X es O o NH.

Por ejemplo, los compuestos tienen la Fórmula II, en la que Ar es fenilo, naftilo, indolilo, piridilo, tienilo o furilo, y está sin sustituir o sustituido con alcoxi, alquilo, hidroxilo, alquilenodioxo, dialquilamino, heterociclilo o carboxi.

25 También se describe compuestos de Fórmula II, en la que Ar es fenilo, naftilo, indolilo, piridilo, tienilo o furilo, y está sin sustituir o sustituido con metoxi, terc-butilo, hidroxilo, metilenodioxo, metilo, dimetilamino, morfolinilo o carboxi. Por ejemplo, los compuestos tienen la Fórmula II en la que Ar es 4,8-dimetoxi-1-naftilo, 3-indolilo, fenilo, 3-piridilo, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2-tienilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-metil-2-furilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-(4-morfolinil)fenilo, 3-metoxifenilo, 2-naftilo, 2-piridilo, 5-(4-carboxifenil)-2-furilo o 4-metoxifenilo.

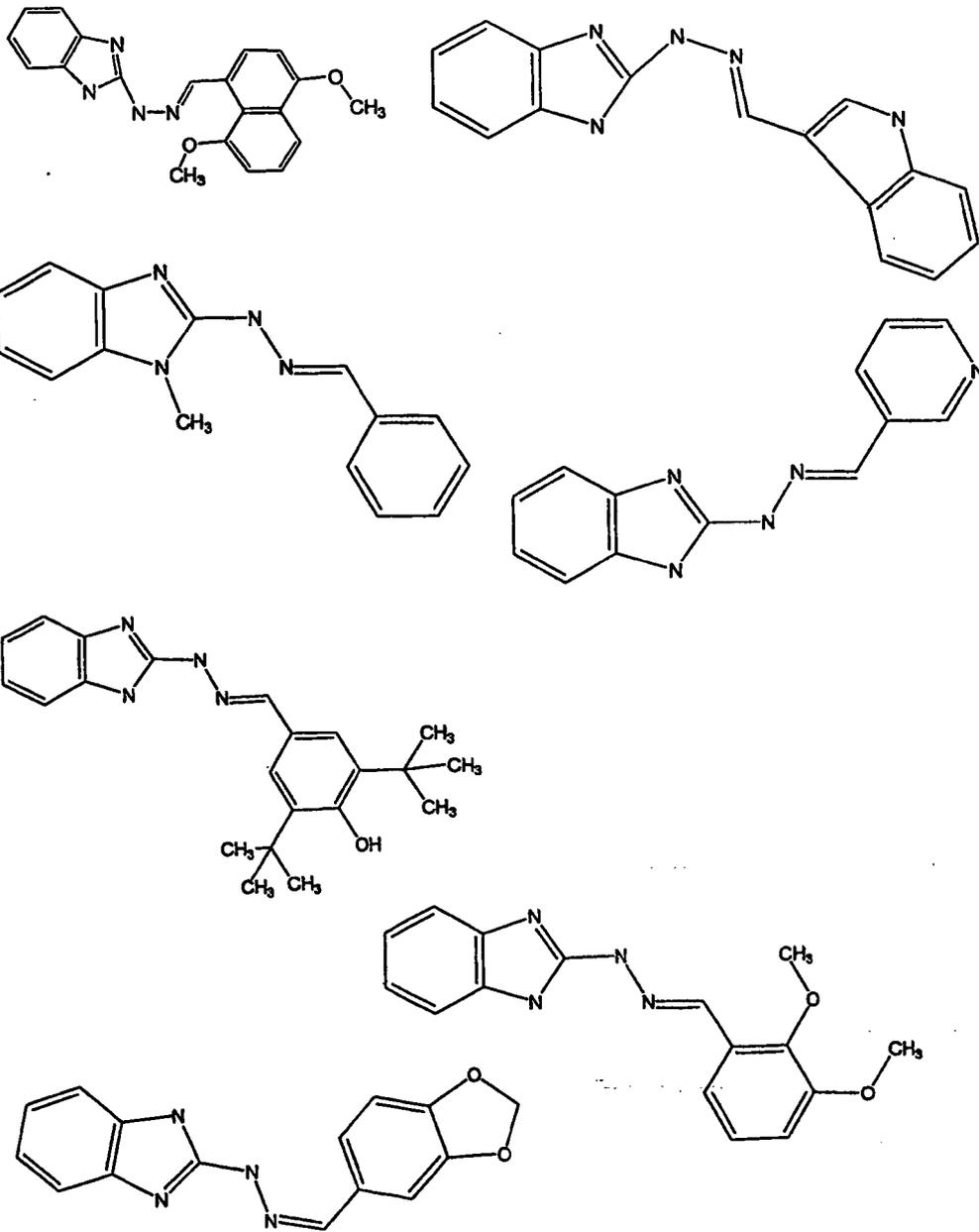
30 En la presente memoria se describen compuestos de Fórmula II, en la que R^4 es H.

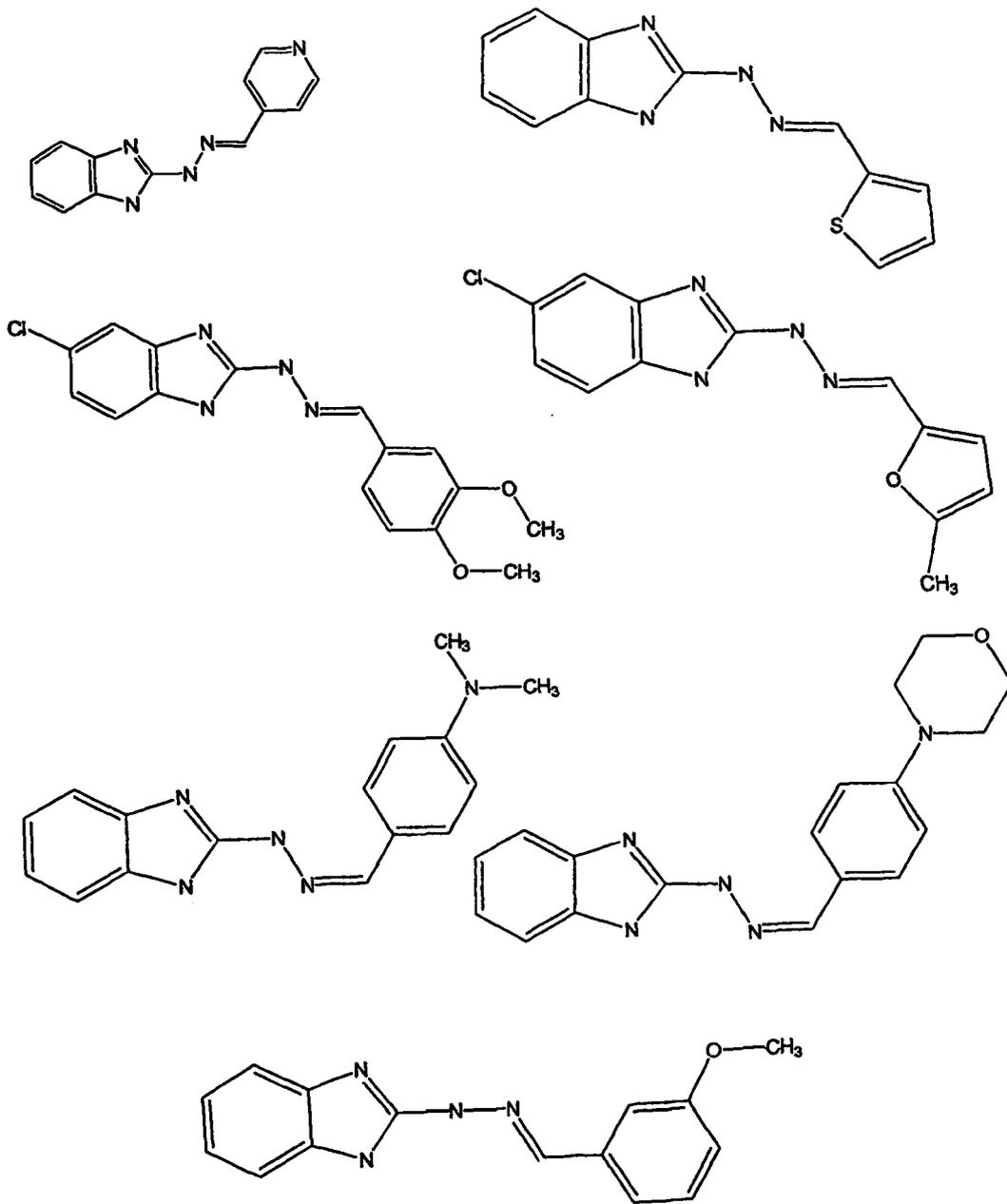
También se describen compuestos de Fórmula II, en la que R^5 es Cl.

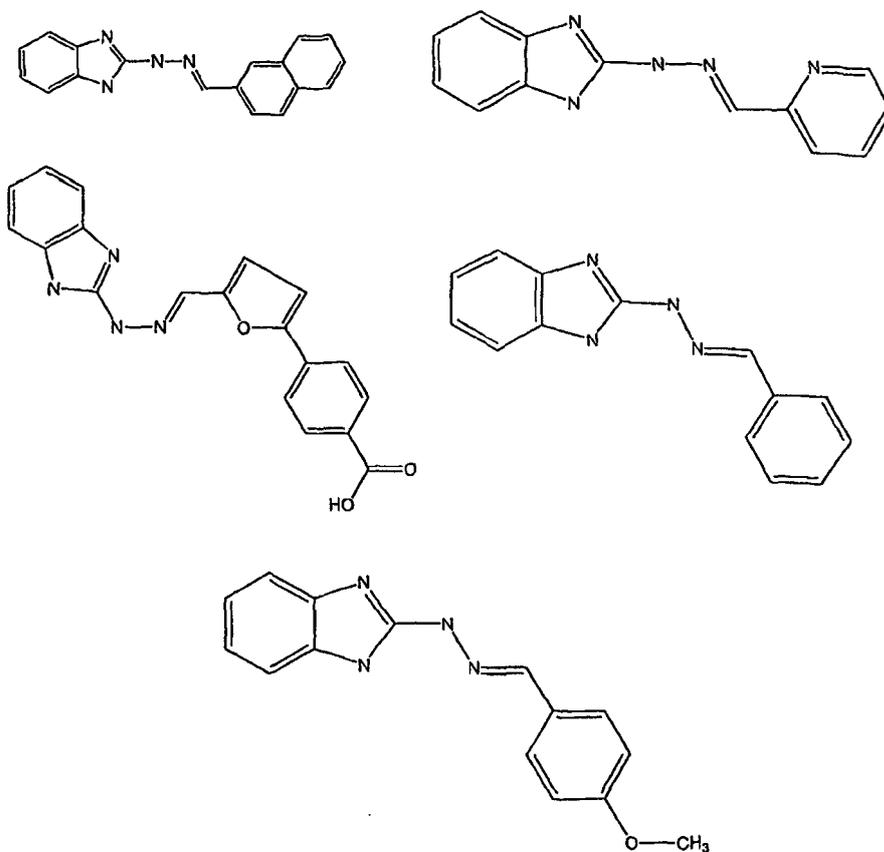
35 También se describen compuestos de Fórmula II, en la que m es 0 ó 1,

También se describen compuestos de Fórmula II, en la que R^6 es H.

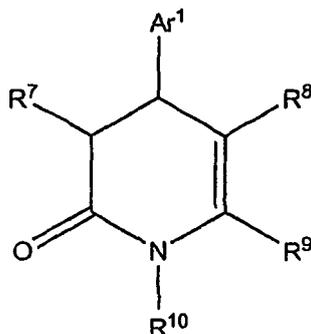
Como se describe en la presente memoria, los compuestos de Fórmula II incluyen:







También se describen en la presente memoria compuestos de la **Fórmula III**:



5

en la que Ar^1 es arilo o heteroarilo, y está sin sustituir o sustituido con alquilo, alquenilo, halo, pseudohalo, dialquilamino, ariloxi, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, heteroarilo o COOR, en el que R es hidrógeno o alquilo;

10 R^7 es hidrógeno o NRR, en el que R es hidrógeno o alquilo;
cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre (i) y (ii) como se indica a continuación:

(i) R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fenilo condensado; y

15 (ii) R^8 es CN o COOR²⁰⁰, en el que R²⁰⁰ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y R^9 es hidrógeno, alquilo o alquiltio; y

R^{10} es hidrógeno;

en la que cada uno de Ar^1 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más, por ejemplo uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹.

20 En un ejemplo de (i) anterior, R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fenilo condensado, que está sin sustituir o sustituido con halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo

condensado, heterocíclico condensado, heteroarilo condensado, arilo (por ejemplo, fenilo) y arilo condensado (por ejemplo, anillo fenilo condensado), que está sin sustituir o sustituido con halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo condensado, heterociclilo condensado y cicloalquilo condensado.

- 5 En un ejemplo, Ar¹ es fenilo, naftilo, piridilo, furilo o tienilo, y está sin sustituir o sustituido con alquilo, alqueno, halo, pseudohalo, dialquilamino, arilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo condensado, arilo, arilo condensado, heteroarilo, heteroarilo condensado o COOR, en el que R es hidrógeno o alquilo.

10 En otro ejemplo, Ar¹ está sustituido con metilo, flúor, bromo, cloro, yodo, dimetilamino, fenoxi, trifluorometilo o metoxicarbonilo.

15 En otro ejemplo, Ar¹ es fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 5-cloro-2-tienilo, 5-bromo-2-tienilo, 3-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-etil-2-tienilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 3-trifluorometilo, 3-bromofenilo, 4-fluoro-3-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4,5-metoxifenilo, 2,4-metoxifenilo, 2-fluoro-5-bromofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-trifluorometil-4-fluorofenilo, 3-trifluorometil-4-fluorofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, perfluorofenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 3-fenoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 1-naftilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 4-metoxicarbonilfenilo.

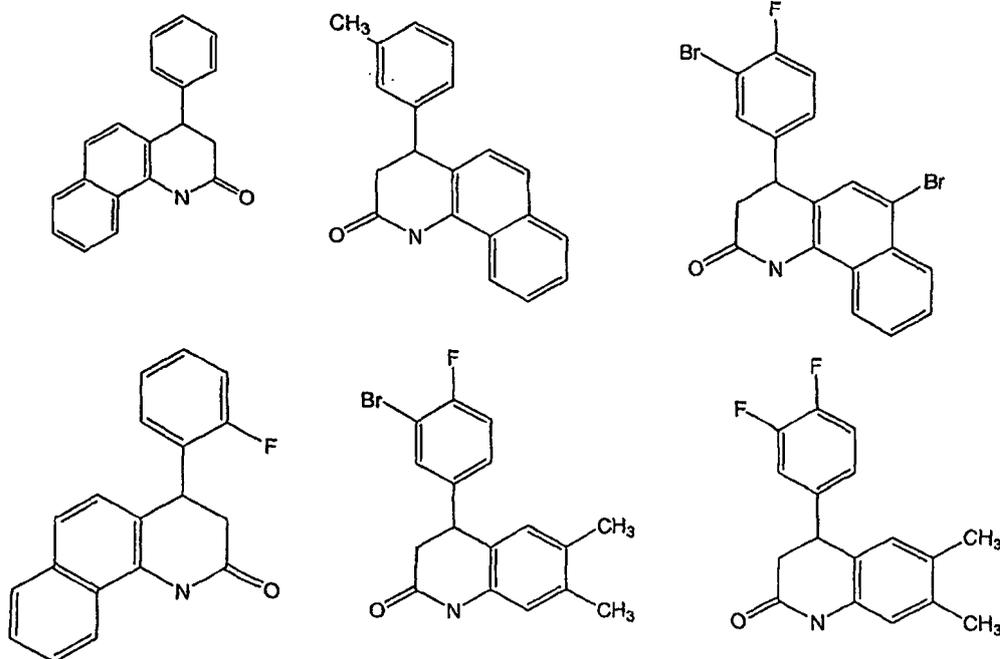
20 Por ejemplo, R⁷ es hidrógeno o dialquilamino. Por ejemplo, R⁷ es hidrógeno o dietilamino.

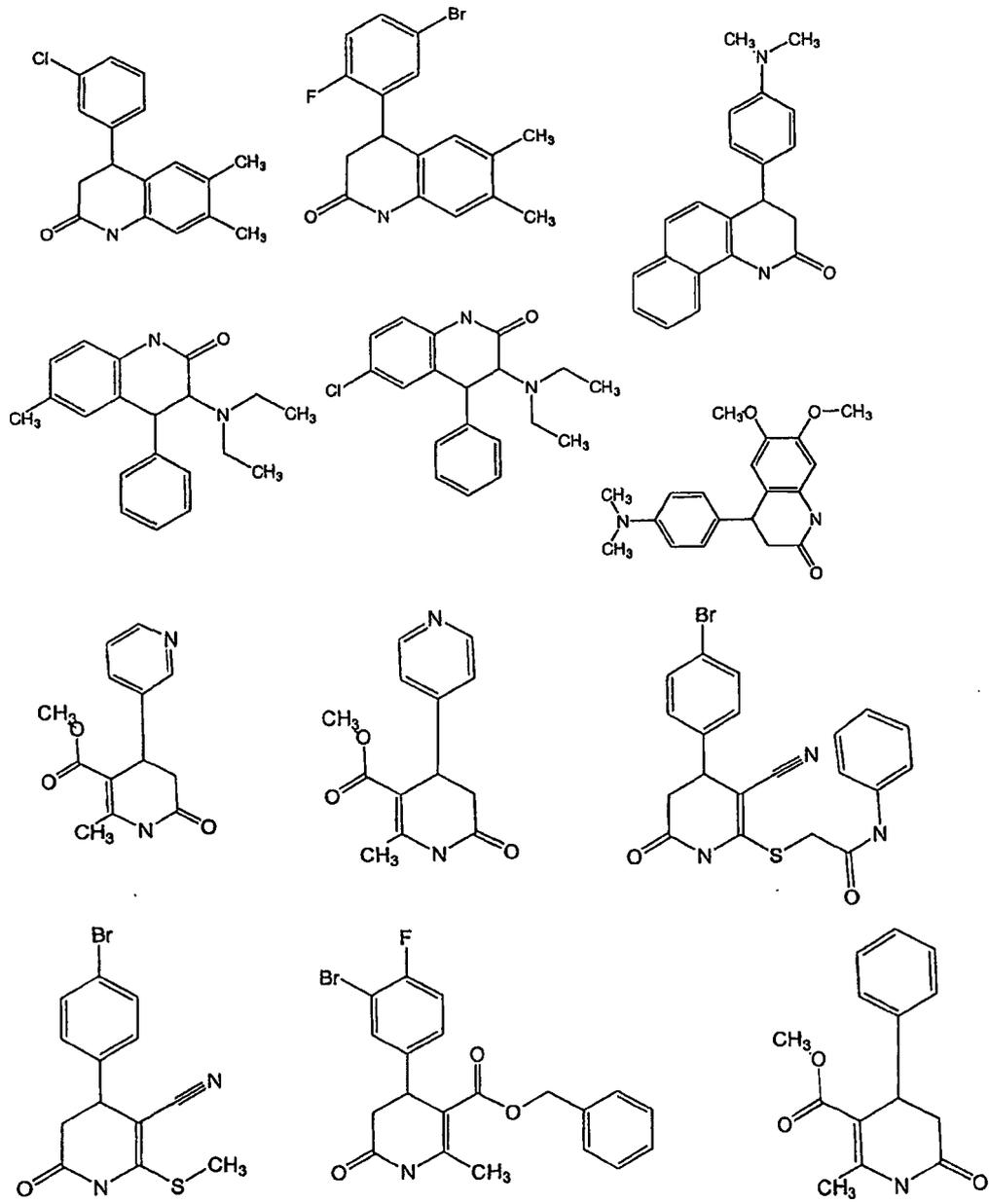
Como se describe en la presente memoria, cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre (i) y (ii) como se indica a continuación:

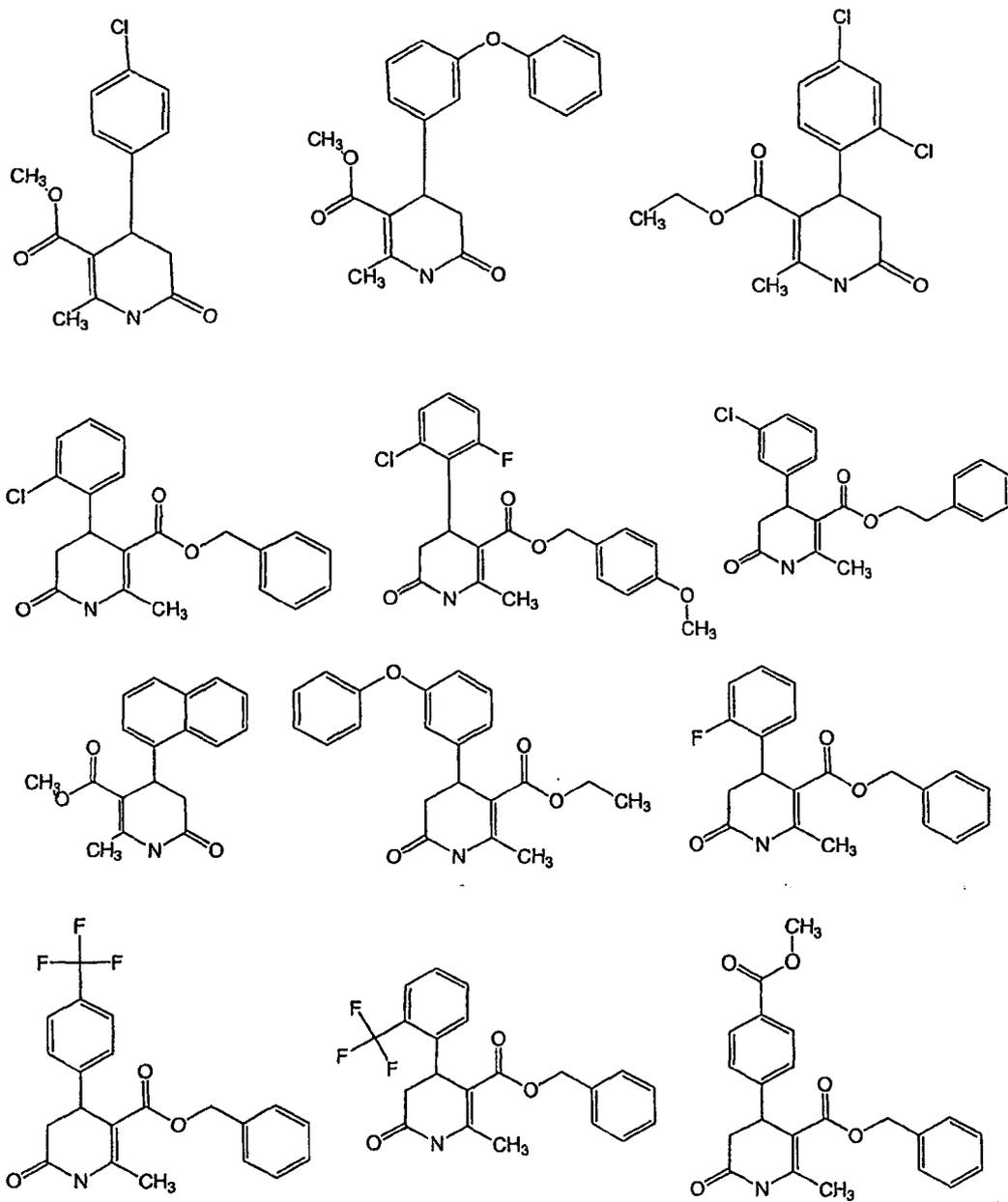
- 25 (i) R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fenilo condensado, que está sin sustituir o sustituido con metilo, cloro, metoxi u otro anillo fenilo condensado, que está sin sustituir o sustituido con bromo; y
 (ii) R⁸ es CN o COOR²⁰⁰, en el que R²⁰⁰ es metilo, bencilo, etilo, 4-metoxibencilo o 2-feniletilo; y

30 R⁹ es metilo, metililo o fenilaminocarbonilmetililo.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula III incluyen:

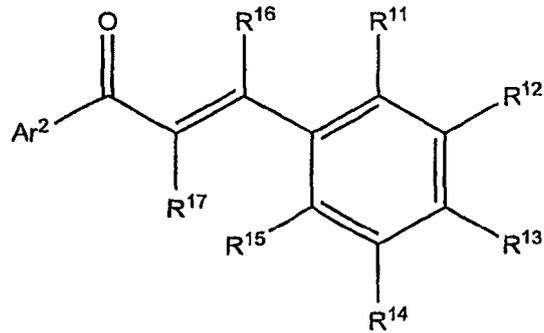






Los compuestos de acuerdo con la Fórmula III pueden tener una estructura como se establece en la FIG. 3.

- 5 También se describen en la presente memoria compuestos de la **Fórmula IV**:

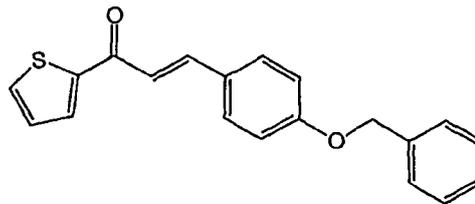
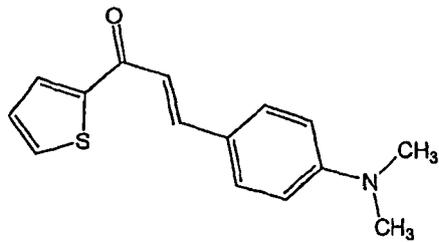
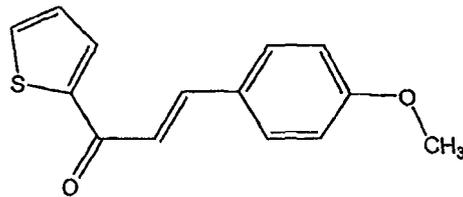
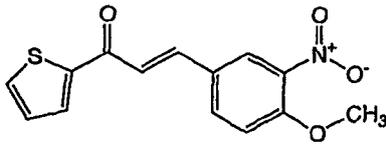


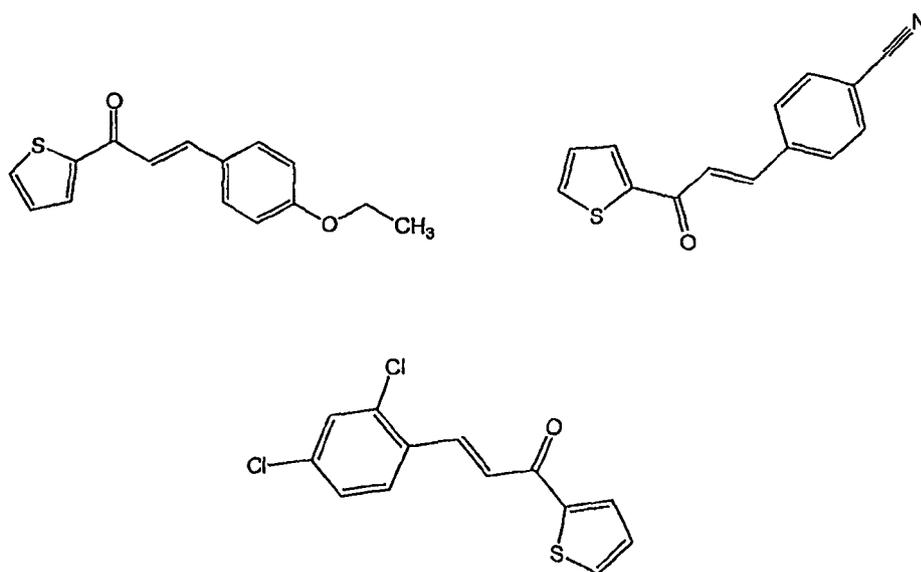
5 en la que Ar² es heteroarilo; y
 cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halo, pseudohalo, nitro, alcoxi, dialquilamino
 o aralcoxi; y
 cada uno de R¹⁶ y R¹⁷ es hidrógeno;

10 También se describen los compuestos de Fórmula IV, en la que Ar² es tienilo. Por ejemplo, los compuestos tienen la
 Fórmula IV, en la que Ar² es 2-tienilo.

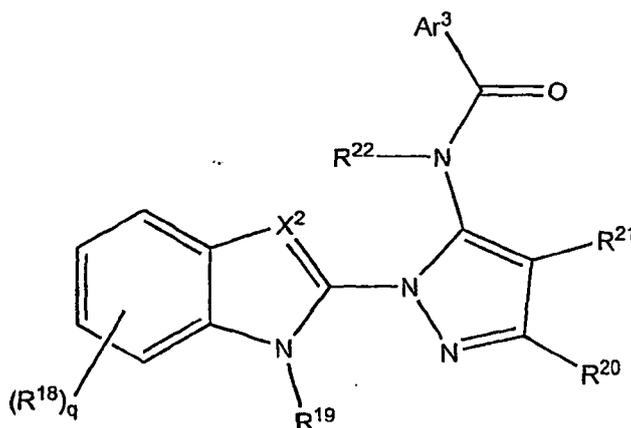
También se describen los compuestos de Fórmula IV, en la que cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es
 independientemente hidrógeno, cloro, nitro, metoxi, dimetilamino, benciloxi, etoxi o ciano.

15 Por ejemplo, los compuestos de **Fórmula IV** son:





También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula V:



5

en la que X^2 es N;

Ar^3 es arilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o COO-alquilo, y está opcionalmente sustituido con halo, pseudohalo, alquilo o alcoxi;

10 q es 0;

R^{20} es alquilo;

R^{21} y R^{22} son hidrógeno; y

R^{19} es hidrógeno, alquilo o aralquilo, opcionalmente sustituidos con halo o pseudohalo.

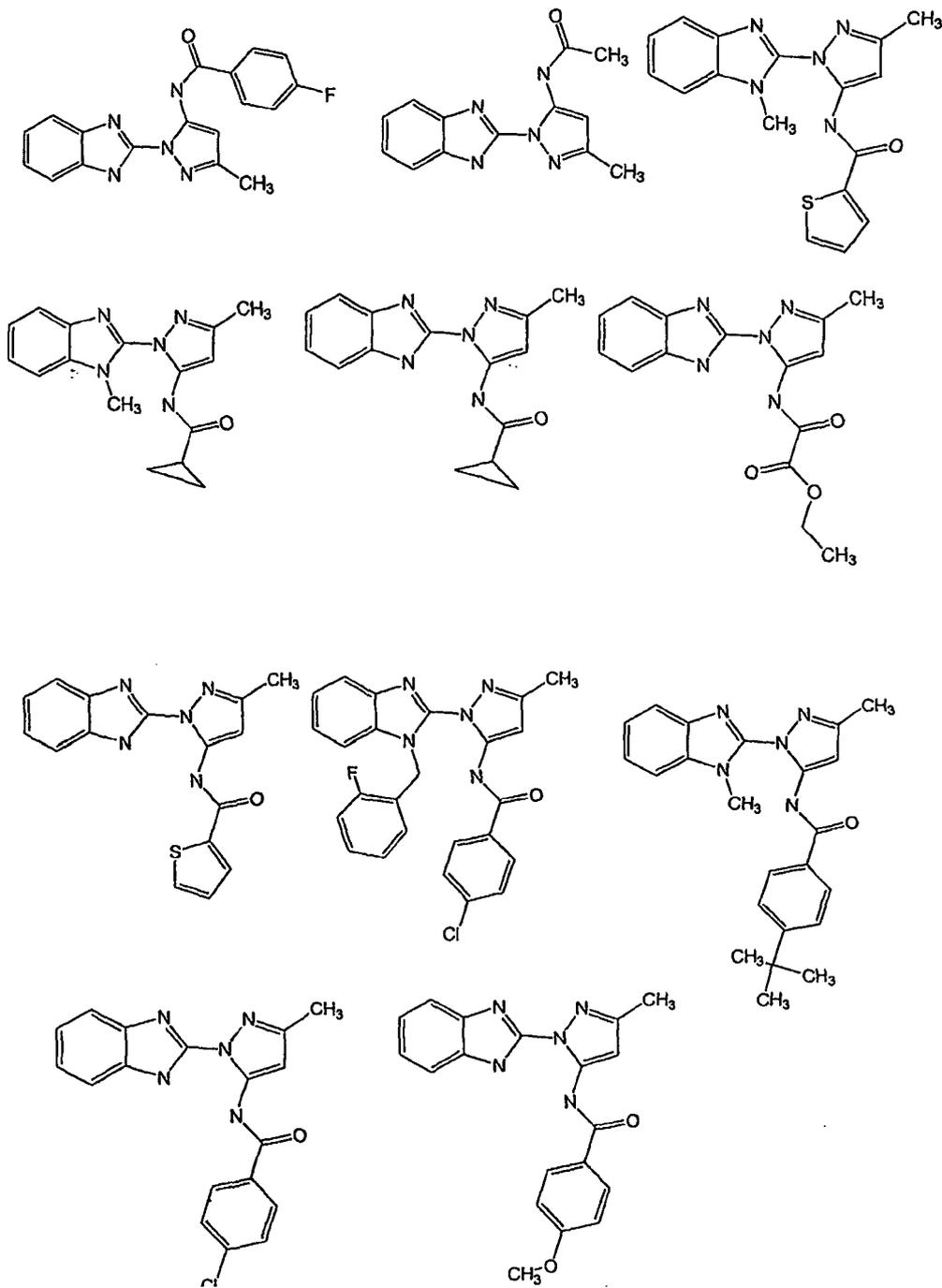
15 Se describen en la presente memoria los compuestos de Fórmula V, en la que Ar^3 es fenilo, metilo, tienilo, ciclopropilo o COOEt, y está opcionalmente sustituido con flúor, cloro, terc-butilo o metoxi. Por ejemplo, los compuestos tienen la Fórmula V en la que Ar^3 es 4-fluorofenilo, metilo, 2-tienilo, ciclopropilo, COOEt, 4-clorofenilo, 4-terc-butilfenilo o 4-metoxifenilo.

20 También se describen los compuestos de Fórmula V, en la que R^{20} es metilo.

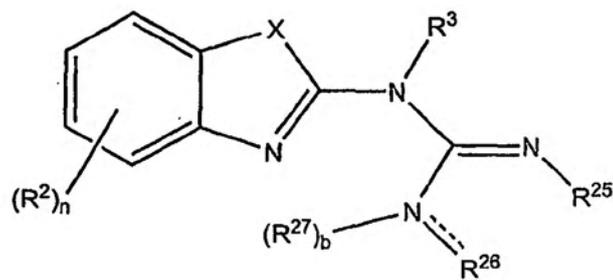
También se describen los compuestos de Fórmula V, en la que R^{19} es hidrógeno, metilo o 2-fluorobencilo.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula V son:

25



5 También se describen en la presente memoria compuestos de la Fórmula VI:



en la que X es O o S;

R² es alquilo;

n es 0 ó 1;

R³ es hidrógeno;

5 R²⁵ y R²⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterociclilo o heteroarilo;

b es 1 cuando el enlace N-R²⁶ es un enlace sencillo;

b es 0 cuando el enlace N-R²⁶ es un doble enlace; y

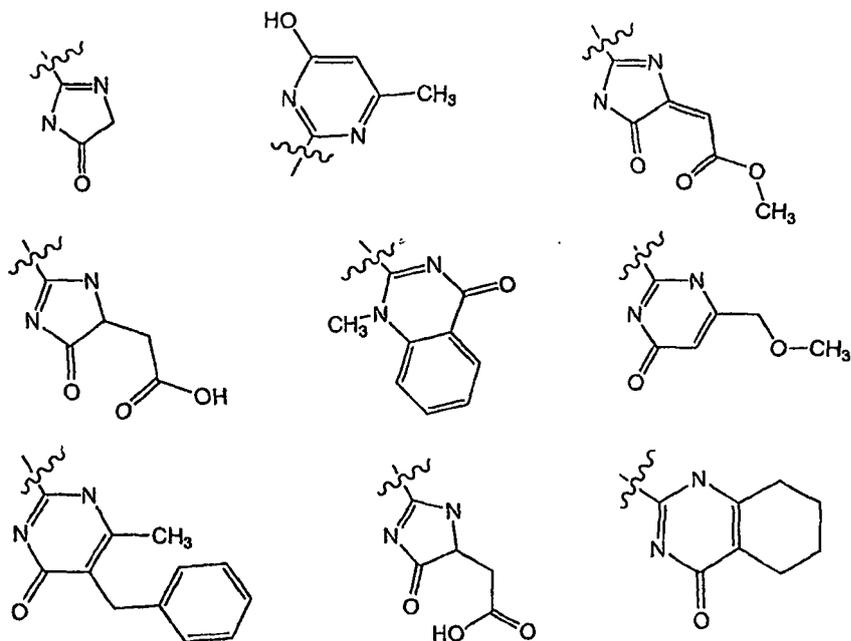
R²⁷ es hidrógeno o alquilo;

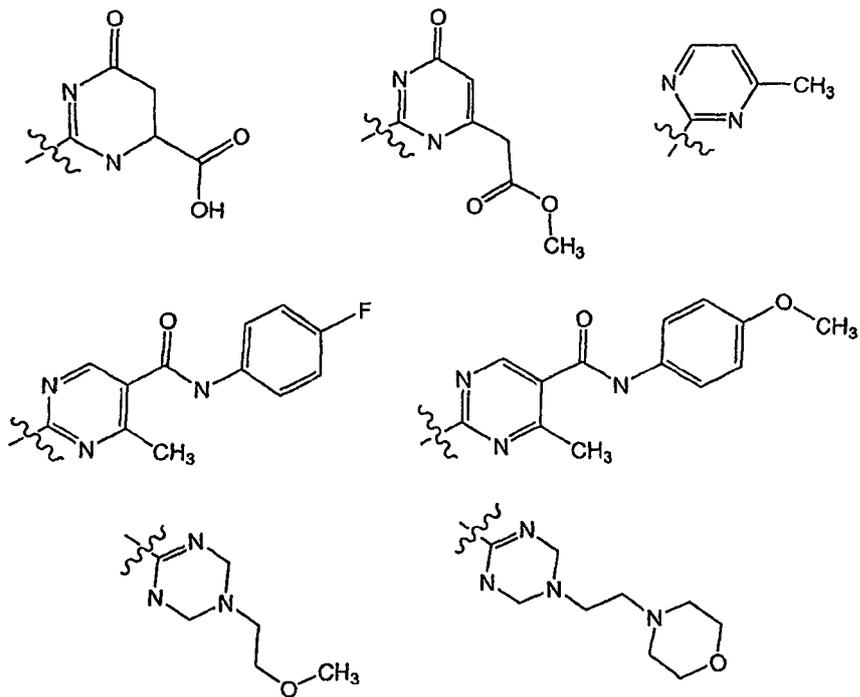
10 en la que cada uno de X, R², R³, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹.

Se describen en la presente memoria los compuestos de Fórmula VI, en la que R² es metilo.

15 También se describen en la presente memoria los compuestos de Fórmula VI, en la que R²⁵ y R²⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillo de una imidazolidinona, pirimidina, pirimidinona o triazina, opcionalmente condensado con un anillo arilo o cicloalquilo, y opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxycarbonilalquilideno, hidroxycarbonilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, carboxi, alcoxycarbonilalquilo, arilaminocarbonilo o heterociclilalquilo. Por ejemplo, los compuestos tienen la Fórmula VI, en la que R²⁵ y R²⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman uno de los siguientes sistemas de anillos:

20

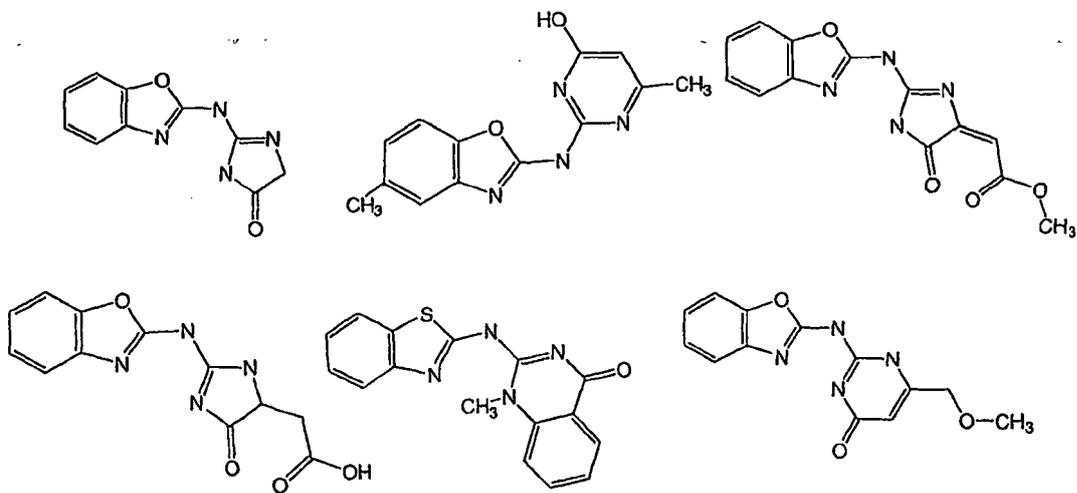


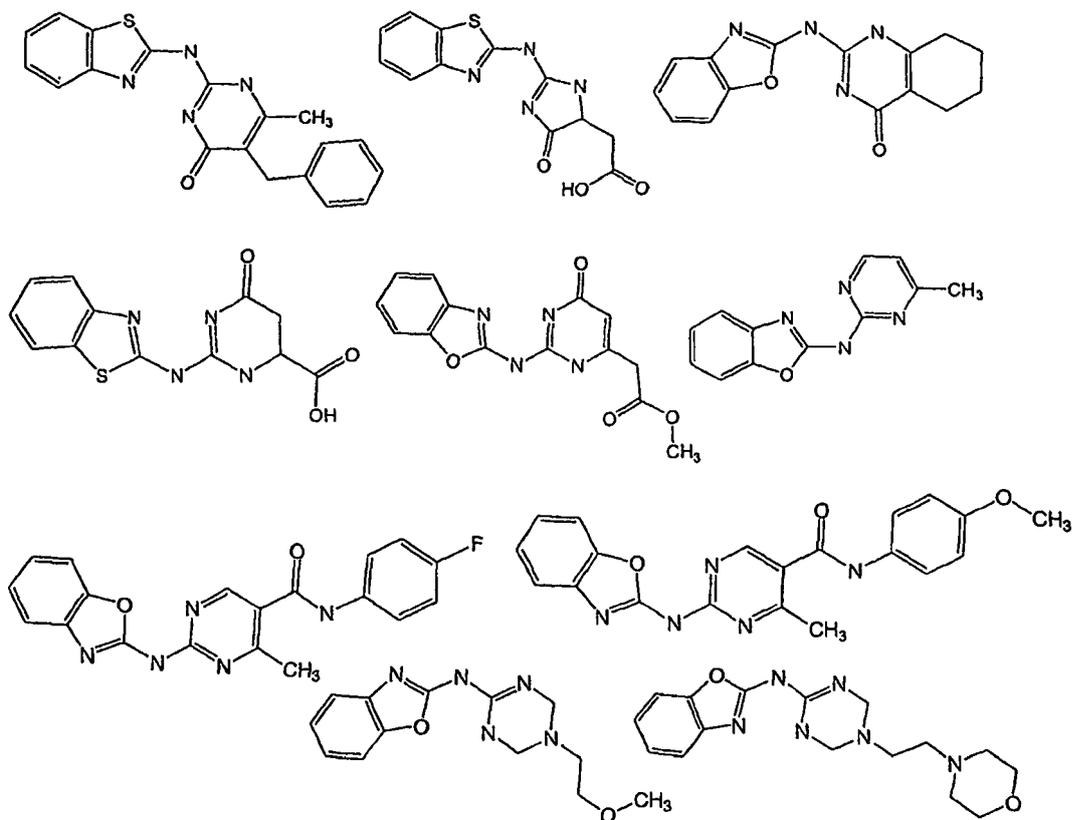


Adicionalmente, se describen en la presente memoria los compuestos de Fórmula VI, en la que R²⁷ es hidrógeno o metilo.

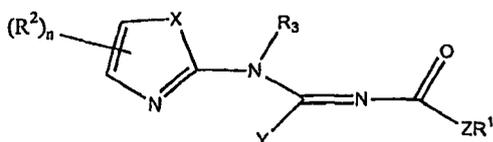
5

Adicionalmente, además, los compuestos de Fórmula VI son:





En otro aspecto, se proporcionan compuestos de acuerdo con la **Fórmula VII**:



5

para su uso en las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria, en la que X es O, S o NR,

en el que R es hidrógeno o alquilo;

10 Y es NRR u OH;

Z es un enlace directo o NR;

R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o aralquenilo;

R² es halo, pseudohalo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, aralcoxi, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

n es 0, 1 ó 2;

15 R³ es hidrógeno o alquilo; y

en la que cada uno de X, Y, Z, R¹, R² y R³ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹.

En una realización, Z es un enlace directo.

20

En otra realización, Y es NH₂.

En una realización, R₃ es H.

25

En una realización, R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ariloxi, arilo, heteroarilo, halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alcóxicaarbonilo e hidroxicarbonilo.

En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula VII, en la que R es hidrógeno.

En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula VII, en la que n es 0 ó 1.

En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula VII, en la que X es S, O o NH.

5 En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula VII, en la que Z es un enlace directo o NH.

En otra realización, cuando $n = 2$ y los grupos R^2 sustituyen átomos de carbono adyacentes, los grupos R^2 pueden formar un grupo cicloalquilo condensado (por ejemplo, grupo ciclopentilo, ciclohexilo) junto con los átomos de C que sustituyen.

10 En otra realización, los compuestos tienen la Fórmula VII, en la que R^1 es etilo, ciclopropilo o 2-(2-furil)-etenilo.

En otra realización, R^2 es fenilo.

15 En otra realización, cuando $n = 2$ y los grupos R^2 sustituyen átomos de carbono adyacentes, los grupos R^2 son ambos fenilo.

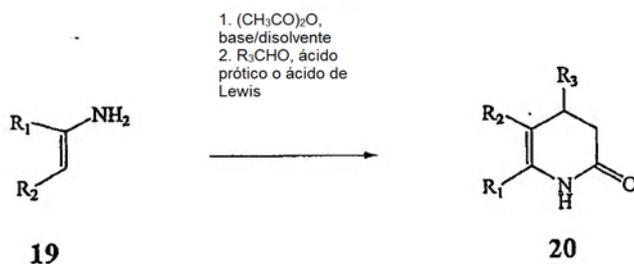
También se establecen compuestos particulares de acuerdo con la Fórmula VII en la FIG 2.

20 C. Preparación de los Compuestos

Los compuestos para su uso en las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales (por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia o pueden prepararse por los procedimientos que se muestran en la presente memoria. Un experto en la materia será capaz de preparar todos los compuestos para su uso en la presente memoria por modificaciones rutinarias de estos procedimientos, usando los materiales de partida apropiados.

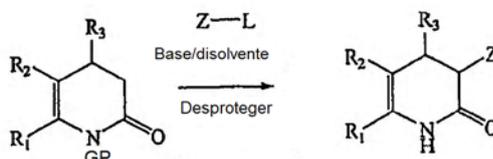
30 Ciertos de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse por las rutas sintéticas que se muestran a continuación. Brevemente, se convierte arilaminas o heteroarilaminas en **1** usando el nitrilo correspondiente. El Compuesto **1** también puede sintetizarse de otras formas, incluyendo a partir de haluros de arilo o haluros de heteroarilo, usando la sal de guanidinio correspondiente. El Compuesto **1** se trata con haluros o anhídridos de acilo para preparar el compuesto acilado **2**, que puede convertirse en la amida correspondiente **3** por reacción con amoníaco. El Compuesto **1** se convierte en un compuesto heterocíclico de cinco miembros **4** mediante el reactivo **10** y una base adecuada, tal como piridina o dimetilamino piridina en diclorometano. El Compuesto **1** se convierte en un compuesto heterocíclico de seis miembros **5** mediante el reactivo **11** o el reactivo **12**, y una base adecuada. El Compuesto **1** se convierte en el compuesto heterocíclico de seis miembros **6** mediante el reactivo **13** y una base. El Compuesto **1** se convierte en el compuesto heterocíclico de seis miembros **7** mediante el reactivo **14** con una base y un disolvente adecuados.

40 Una arilamina o un heteroarilamina se convierte en el compuesto **8** mediante el reactivo **14** con un disolvente y una base adecuada. El Compuesto **8** puede tratarse adicionalmente con amoníaco para preparar la imina correspondiente, que se acila para producir el compuesto **9**.

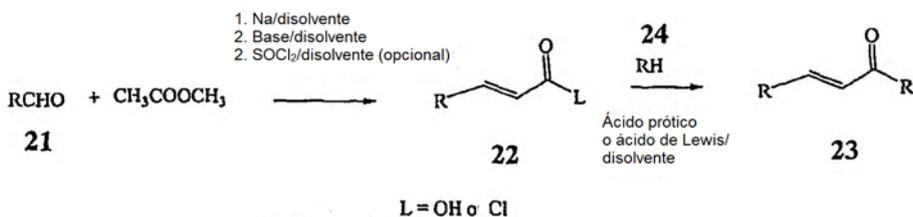


L = Grupos salientes o electrófilos,
por ejemplo, haluros, alquil o aril
carboxilatos, sulfonatos, etc...

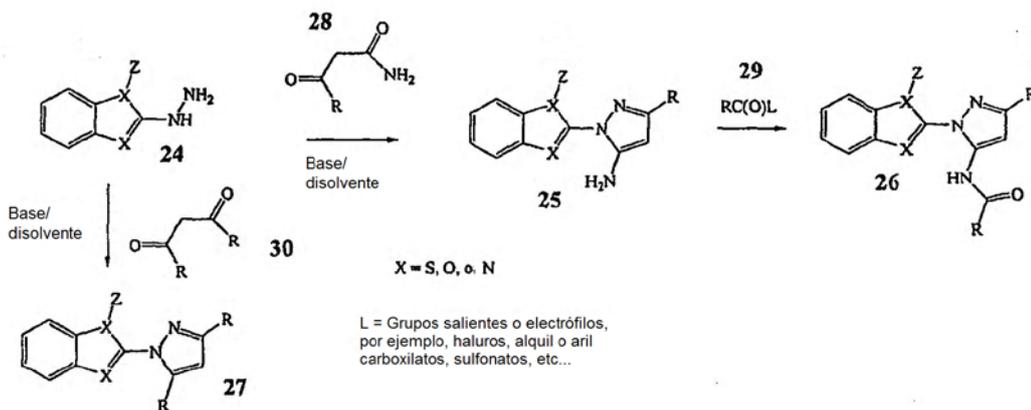
GP = grupo protector



Otros compuestos descritos en la presente memoria pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente esquema. Brevemente, el aldehído **21** y acetato de metilo se somete a una reacción de condensación para producir un éster insaturado, que se hidroliza para dar el ácido correspondiente mediante una base adecuada. Después, el ácido puede convertirse directamente en el carbonilo insaturado **23** por tratamiento con ácido prótico. El ácido también puede convertirse en el cloruro de ácido **22** correspondiente por tratamiento con cloruro de tionilo, después el cloruro de ácido **22** puede someterse a una acilación de Friedel Crafts con **24** para formar un carbonilo insaturado **23**.



Pueden sintetizarse compuestos adicionales descritos en la presente memoria de acuerdo con el esquema que se muestra a continuación. Brevemente, la hidrazina **24** se convierte en la amina **25**, tratándola con la amida **28** y una base. La amina **25** puede acilarse con **29** para producir **26**. La hidrazina **24** se convierte en el pirrol **27** por tratamiento con un compuesto de dicarbonilo **30**.



D. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente memoria que son útiles en el tratamiento o mejora de uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la toxicidad de la α -sinucleína o con la formación de fibrillas de α -sinucleína, o en los que está implicada la formación de fibrillas de α -sinucleína, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las enfermedades o trastornos asociados con la toxicidad de la α -sinucleína y/o la formación de fibrillas de α -sinucleína incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy. Los vehículos farmacéuticos adecuadas para la administración de los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen cualquiera de los vehículos conocidos por los expertos en la materia que se consideran adecuados para el modo de administración particular.

Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos.

Las composiciones contienen uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria. Los compuestos, en una realización, se formulan en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos o formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral, o en soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral, así como en preparaciones de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. En una realización, los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en este campo (véase, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Cuarta Edición 1985, 126).

En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos con un vehículo farmacéutico adecuado. Los compuestos pueden modificarse como las sales, ésteres, enol éteres o ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos correspondientes antes de la formulación, como se ha descrito anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para liberar una cantidad, después de la administración, que trate o mejore una o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos asociados con la toxicidad de la α -sinucleína o la formación de fibrillas de α -sinucleína o en los que esté implicada la toxicidad y/o la formación de fibrillas de α -sinucleína.

En una realización, las composiciones se formulan para la administración de una sola dosis. Para formular una composición, la fracción de peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otra manera en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz tal que se alivie la afección tratada o se mejoren uno o más de los síntomas.

El compuesto activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente ensayando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente memoria (véase, por ejemplo, el EJEMPLO 1) y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/826.157, presentada el 16 abril de 2004, y en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0073610, y después extrapolarse para dosificaciones en seres humanos.

La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación y la cantidad administrada, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la cantidad que se libera es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos asociados con la formación de fibrillas de α -sinucleína o en los que está implicada la formación de fibrillas de α -sinucleína, como se describe en la presente memoria.

En una realización, una dosificación terapéuticamente eficaz debe producir una concentración en suero de ingrediente activo de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 50-100 μ g/ml. En otra realización, las composiciones farmacéuticas deben proporcionar una dosificación de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal y por día. Las formas unitarias de dosificación farmacéutica se preparan para proporcionar de aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg o 1 mg a aproximadamente 500 mg, 1000 mg o 2000 mg y, en una realización, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosificación unitaria.

El ingrediente activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y la duración precisa del tratamiento son función de la enfermedad que se trata y pueden determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo

conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayo *in vivo* o *in vitro*. Debe indicarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Además, debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en la presente memoria son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o práctica de las composiciones reivindicadas.

En casos en los que los compuestos presentan una solubilidad insuficiente, pueden usarse procedimientos para solubilizar los compuestos. Dichos procedimientos se conocen por los expertos en la materia e incluyen, pero sin limitación, el uso de codisolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos tales como TWEEN® o la disolución en bicarbonato sódico acuoso. También pueden usarse derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos, en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces.

Tras la mezcla o adición del compuesto o compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores que incluyen el modo de administración deseado y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada, y puede determinarse empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticamente o terapéuticamente activos y derivados de los mismos, en una realización, se formulan y administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, como se usa la expresión en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para seres humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosificación unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un solo recipiente para administrarse en una forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosificación múltiple incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por lo tanto, una forma de dosificación múltiple es un múltiplo de dosificaciones unitarias que no se segregan en el envase.

Las composiciones líquidas administrables farmacéuticamente pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando o mezclando de otra manera un compuesto activo como se ha definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares, para formar de esta manera una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes para tamponar el pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina y otros agentes similares.

Los procedimientos reales para preparar dichas formas de dosificación se conocen o serán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 15ª edición, 1975.

Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un ingrediente activo en el intervalo del 0,005% al 100%, estando constituido el resto por un vehículo no tóxico. Los expertos en la materia conocen procedimientos para la preparación de estas composiciones. Las composiciones contempladas pueden contener un 0,001%-100% de ingrediente activo, en una realización un 0,1-95%, y en otra realización un 75-85%.

1. Composiciones para administración oral

Las formas de dosificación farmacéuticas orales son sólidas, geles o líquidos. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen grageas masticables comprimidas y comprimidos que pueden tener un recubrimiento entérico, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en una forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la materia.

a. Composiciones sólidas para administraron oral

En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, en una realización, cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un lubricante; un diluyente; un deslizante; un agente disgregante; un agente colorante; un agente edulcorante; un agente aromatizante; un agente humectante; un recubrimiento emético; y un recubrimiento de película. Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de goma arábica, solución de gelatina, melazas, polivinilpirrolidina, povidona, crospovidonas, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o estearato cálcico, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal. Los agentes disgregantes incluyen croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD & C solubles en agua certificados y aprobados, y mezclas de los mismos; y colorantes FD & C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina, y cualquier número de saporíferos secados por pulverización. Los agentes saporíferos incluyen saporíferos naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin limitación, menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietileno lauril éter. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniata y acetato ftalato de celulosa. Los recubrimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa.

El compuesto, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionarse en una composición que lo proteja del medio ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.

Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de un material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener diversos materiales distintos que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, pulverización, chicle o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes, tintes y saporíferos.

Los materiales activos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no afectan a la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes de H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente memoria. Pueden incluirse concentraciones superiores, de hasta aproximadamente un 98% en peso, del ingrediente activo.

En todas las realizaciones, las formulaciones de comprimidos y cápsulas pueden recubrirse como conocen los expertos en la materia para modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. De esta manera, por ejemplo, pueden recubrirse con un recubrimiento digerible entéricamente convencional, tal como fenilsalicilato, ceras y acetato ftalato de celulosa.

b. Composiciones líquidas para administración oral

Las formas de dosificación orales líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son de aceite en agua o de agua en aceite.

Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas transparentes edulcoradas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos en otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables y conservantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en los gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. En todas las formas de dosificación anteriores se usan agentes colorantes y aromatizantes.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábiga. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietileno lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD & C solubles en agua certificados y aprobados y mezclas de los mismos. Los agentes saporíferos incluyen saporíferos naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, está encapsulada en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para la administración.

Como alternativa, pueden prepararse formulaciones orales líquidas o semi-sólidas por disolución o dispersión del compuesto activo o una sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros vehículos similares, y encapsulación de esas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina duras o blandas. Otras formulaciones útiles incluyen las expuestas en las Patentes de Estados Unidos N° RE28.819 y 4.358.603. En resumen, dichas formulaciones incluyen, pero sin limitación, las que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria, un mono- o polialquilenglicol dialquilado incluyendo, pero sin limitación 1,2-dimetoximetano, diglimer, triglimer, tetraglimer, polietilenglicol-350 dimetil éter, polietilenglicol 550 dimetil éter, polietilenglicol 750 dimetil éter, donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, pero sin limitación, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes usados en estas formulaciones son cualquier disolvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable que tenga uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, pero sin limitación, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero sin limitación, di(alquil inferior)acetales de alquil aldehídos inferiores tales como dietil acetal de acetaldehído.

2. Soluciones y emulsiones inyectables

También se contempla en la presente memoria la administración parenteral, en una realización caracterizada por inyección, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, como formas sólidas adecuadas para la disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Las soluciones y emulsiones inyectables también contienen uno o más excipientes. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas a administrar también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad y otros agentes similares, tales como, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas.

También se contempla en la presente memoria la implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de tal forma que se mantenga un nivel de dosificación constante (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 3.710.795). En resumen, un compuesto proporcionado en la presente memoria se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nylon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado, que se rodea por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionomérico, goma de butilo, gomas de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a

través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto.

5 La administración parenteral de las composiciones incluye la administración intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles tales como polvos liofilizados, listos para combinarse con un disolvente justo antes del uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes del uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol, y mezclas de los mismos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y solución de Ringer con lactato. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Deben añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes de múltiples dosis que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro sódico y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato sódico. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con agua; e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de tal forma que una inyección proporciona una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y estado del paciente o animal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y se pone en práctica en la técnica.

Ilustrativamente, una infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo de administración eficaz. Otra realización es una solución o suspensión estéril acuosa u oleosa que contiene un material activo inyectada, cuando es necesario, para producir el efecto farmacológico deseado.

Para la administración local y sistémica se diseñan inyectables. En una realización, se formula una dosificación terapéuticamente eficaz para que contenga una concentración desde al menos aproximadamente un 0,1% p/p hasta aproximadamente un 90% p/p o más, en ciertas realizaciones más de un 1% p/p del compuesto activo en el tejido o tejidos tratados.

El compuesto puede suspenderse en una forma micronizada o en otra forma adecuada o puede modificarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores que incluyen el modo de administración deseado y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y puede determinarse empíricamente.

3. Polvos liofilizados

También son de interés en la presente memoria los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para la administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden reconstituirse y formularse como sólidos o geles.

El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente

que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente también puede contener un tampón, tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otros tampones conocidos por los expertos en la materia, en una realización, aproximadamente de pH neutro. La posterior filtración estéril de la solución seguida por liofilización en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia proporciona la formulación deseada. En una realización, la solución resultante se repartirá en viales para la liofilización. Cada vial contendrá una sola dosificación o múltiples dosificaciones del compuesto. El polvo liofilizado puede almacenarse en condiciones apropiadas, tales como aproximadamente 4 °C, a temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para uso en la administración parenteral. Para la reconstitución, el polvo liofilizado se añade a agua estéril o a otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad puede determinarse empíricamente.

4. Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se ha descrito para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar y se formulan como cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendas, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para la administración tópica.

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para la liberación de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para la administración en el tracto respiratorio pueden estar en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En este caso, las partículas de la formulación, en una realización, tendrán diámetros menores de 50 micrómetros, en una realización menores de 10 micrómetros.

Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y en las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones, y para aplicación en el ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. Se contempla la administración tópica para la liberación transdérmica y también para la administración en los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También pueden administrarse soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, particularmente las destinadas para uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas del 0,01%-10%, de pH aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

5. Composiciones para otras vías de administración

También se contemplan en la presente memoria otras vías de administración, tales como parches transdérmicos, incluyendo dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, y administración rectal.

Los parches transdérmicos, incluyendo dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se describen estos parches en la Patentes de Estados Unidos N° 6.267.983, 6.261.595, 6.256.533, 6.167.301, 6.024.975, 6.010.715, 5.985.317, 5.983.134, 5.948.433 y 5.860.957.

Por ejemplo, son formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para un efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en la presente memoria son cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o reblandecen a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina/gelatina, carbocera (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse por el procedimiento de compresión o por moldeo. El peso de un supositorio rectal, en una realización, es de aproximadamente 2 a 3 g.

Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos procedimientos que las formulaciones de administración oral.

6. Formulaciones Dirigidas

Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden formularse para dirigirse a un tejido particular, receptor u otra área del cuerpo del sujeto a tratar. Muchos de estos procedimientos de dirección son bien conocidos para los expertos en la materia. Todos estos procedimientos de dirección se contemplan en la presente memoria para uso en las presentes composiciones. Como ejemplos no limitantes de procedimientos de dirección, véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 6.071.495, 6.060.082, 6.048.736, 6.039.975, 6.004.534, 5.985.307, 5.972.366, 5.900.252, 5.840.674, 5.759.542 y 5.709.874.

En una realización, también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables suspensiones liposomales, incluyendo liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores. Pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposomas como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.522.811. En resumen, pueden formarse liposomas, tales como vesículas multilamelares (MLV), secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina cerebral (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en la presente memoria en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y el matraz se agita hasta que se dispersa la película de lípidos. Las vesículas resultantes se lavan para retirar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y después se resuspenden en PBS.

7. Artículos de fabricación

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden envasarse como artículos de fabricación que contienen material de envasado, un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en la presente memoria, que es eficaz para modular la formación de fibrillas de α -sinucleína o para el tratamiento o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos en los que está implicada la formación de fibrillas de α -sinucleína, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para modular la formación de fibrillas de α -sinucleína o para el tratamiento o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos en los que está implicada la formación de fibrillas de α -sinucleína.

Los artículos de fabricación descritos en la presente memoria contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos por los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero sin limitación, blísteres, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento deseados. Se contempla una amplia serie de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionadas en la presente memoria, así como también una diversidad de tratamientos para cualquier enfermedad o trastorno en el que está implicada la formación de fibrillas de α -sinucleína, como mediador o contribuyente a los síntomas o como causa.

8. Formulaciones de liberación sostenida

También se proporcionan formulaciones de liberación sostenida para administrar los compuestos a la diana deseada (es decir, cerebro u órganos sistémicos) a altos niveles circulantes (entre 10^{-9} y 10^{-4} M). En cierta realización para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, los niveles circulantes de los compuestos se mantienen hasta 10^{-7} M. Los niveles son circulantes en el paciente sistémicamente o, en una realización, están presentes en tejido cerebral y, en otras realizaciones, están localizados en los depósitos de fibrillas de amiloide o α -sinucleína en el cerebro u otros tejidos.

Debe entenderse que los niveles de compuesto se mantienen durante un cierto periodo de tiempo según se desee y pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. En una realización, la administración de una formulación de liberación sostenida se realiza de tal forma que se mantenga un nivel constante de compuesto terapéutico entre 10^{-8} y 10^{-6} M, entre 48 y 96 horas, en el suero.

Dichas formulaciones de liberación sostenida y/o prolongada pueden fabricarse por medios de liberación sostenida de dispositivos de liberación que son bien conocidos por los expertos en la materia, tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 4.710.384; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556 y 5.733.566, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria como referencia. Estas composiciones farmacéuticas pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o sostenida de uno o más de los compuestos activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o similares. Las formulaciones de liberación sostenida adecuadas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse

fácilmente para uso con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria. De esta manera, en la presente memoria se contemplan formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, comprimidos oblongos, polvos y similares, que están adaptados para la liberación sostenida.

5 En una realización, la formulación de liberación sostenida contiene un compuesto activo tal como, pero sin limitación, celulosa microcristalina, maltodextrina, etilcelulosa y estearato de magnesio. Como se ha descrito anteriormente, en la presente memoria se contemplan todos los procedimientos conocidos para la encapsulación que son compatibles con las propiedades de los compuestos descritos. La formulación de liberación sostenida se encapsula recubriendo
10 partículas o gránulos de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria con espesores variables de polímeros solubles lentamente o por microencapsulación. En una realización, la formulación de liberación sostenida se encapsula con un material de recubrimiento de espesores variables (por ejemplo, de aproximadamente 1 micrómetro a 200 micrómetros) que permite la disolución de la composición farmacéutica durante un periodo de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas después de la administración a un mamífero. En otra realización, el material de recubrimiento es un aditivo aprobado para uso alimentario.

En otra realización, la formulación de liberación sostenida es un dispositivo de disolución de matriz que se prepara comprimiendo el fármaco con un vehículo polimérico soluble lentamente para formar un comprimido. En una
20 realización, las partículas recubiertas tienen un intervalo de tamaños entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 300 micrómetros, como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 4.710.384 y 5.354.556, que se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. Cada una de las partículas está en forma de una micromatriz, con el ingrediente activo distribuido uniformemente a lo largo del polímero.

Se desvelan formulaciones de liberación sostenida tales como las descritas en la Patente de Estados Unidos N°
25 4.710.384, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad, que tienen un porcentaje relativamente elevado de plastificante en el recubrimiento para permitir una flexibilidad suficiente e impedir las fugas sustanciales durante la compresión. La cantidad específica de plastificante varía dependiendo de la naturaleza del recubrimiento y del plastificante particular usado. La cantidad puede determinarse fácilmente de forma empírica ensayando las características de liberación de los comprimidos formados. Si el medicamento se libera demasiado
30 rápido, entonces se usa más plastificante. Las características de liberación también son una función del espesor del recubrimiento. Cuando se usan cantidades sustanciales de plastificante, se reduce la capacidad de liberación sostenida del recubrimiento. De esta manera, el espesor del recubrimiento puede aumentarse ligeramente para compensar un aumento en la cantidad de plastificante. En general, el plastificante en dichas realizaciones estará presente en una cantidad de aproximadamente un 15 a un 30% del material de liberación sostenida en el
35 recubrimiento, en una realización del 20 al 25%, y la cantidad de recubrimiento será del 10 al 25% del peso del material activo, y en otra realización, del 15 al 20% del peso del material activo. En el recubrimiento puede incorporarse cualquier plastificante farmacéuticamente aceptable convencional.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden formularse como una formulación de liberación
40 sostenida y/o prolongada. Todos los productos farmacéuticos de liberación sostenida tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacéutica con respecto a la conseguida por sus homólogos no sostenidos. Idealmente, el uso de una preparación de liberación sostenida diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección. Las ventajas de las formulaciones de liberación sostenida pueden incluir: 1) una mayor actividad de la composición, 2) una menor frecuencia de
45 dosificación y 3) un mayor seguimiento de la terapia por parte del paciente. Además, pueden usarse formulaciones de liberación sostenida para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características tales como los niveles sanguíneos de la composición, y de esta forma pueden afectar a la aparición de efectos secundarios.

Las formulaciones de liberación sostenida proporcionadas en la presente memoria están diseñadas para liberar
50 inicialmente una cantidad de la composición terapéutica que produzca de forma rápida el efecto terapéutico deseado, y para liberar de forma gradual y continua otras cantidades de composiciones para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante en el cuerpo, la composición terapéutica debe liberarse de la forma de dosificación a tal velocidad que reemplace a la composición que se metaboliza y excreta del cuerpo.

55 La liberación sostenida de un ingrediente activo puede estimularse por diversos inductores, por ejemplo pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de forma adecuada para proporcionar la liberación
60 controlada del compuesto activo. En una realización, los compuestos se formulan como polvos de liberación controlada de micropartículas discretas que pueden formularse fácilmente en forma líquida. El polvo de liberación sostenida comprende partículas que contienen un ingrediente activo y, opcionalmente, un excipiente con un al menos un polímero no tóxico.

El polvo puede dispersarse o suspenderse en un vehículo líquido y mantendrá sus características de liberación sostenida durante un periodo de tiempo útil. Estas dispersiones o suspensiones tienen estabilidad química y estabilidad en términos de la velocidad de disolución. El polvo puede contener un excipiente que comprende un polímero, que puede ser soluble, insoluble, permeable, impermeable o biodegradable. Los polímeros pueden ser polímeros o copolímeros. El polímero puede ser un polímero natural o sintético. Los polímeros naturales incluyen polipéptidos (por ejemplo, zeína), polisacáridos (por ejemplo, celulosa) y ácido alginico. Los polímeros sintéticos representativos incluyen los descritos, pero sin limitación, en la columna 3, líneas 33-45 de la Patente de Estados Unidos N° 5.354.556, que se incorpora como referencia en su totalidad. Los polímeros particularmente adecuados incluyen los descritos, pero sin limitación, en la columna 3, línea 46-columna 4, línea 8 de la Patente de Estados Unidos N° 5.354.556, que se incorpora como referencia en su totalidad.

Las composiciones de liberación sostenida proporcionadas en la presente memoria pueden formularse para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyecciones intramusculares o implantes para tejidos subcutáneos y diversas cavidades corporales y dispositivos transdérmicos. En una realización, se formulan inyecciones intramusculares como suspensiones acuosas u oleosas. En una suspensión acuosa, el efecto de liberación sostenida se debe, en parte, a una reducción de la solubilidad del compuesto activo tras la formación de un complejo o una reducción en la velocidad de disolución. Se adopta una estrategia similar con suspensiones y soluciones oleosas, en las que la velocidad de liberación de un compuesto activo se determina sacando el compuesto activo del aceite al medio acuoso circundante. Sólo son adecuados los compuestos activos que son solubles en aceite y tienen las características de reparto deseadas. Los aceites que pueden usarse para inyección intramuscular incluyen, pero sin limitación, aceite de sésamo, oliva, cacahuete, maíz, almendras, soja, semilla de algodón y ricino.

Una forma altamente desarrollada de liberación de fármaco que imparte una liberación sostenida durante periodos de tiempo que varían de días a años es implantar un dispositivo polimérico que lleva el fármaco por vía subcutánea o en diversas cavidades corporales. El material polimérico usado en un implante, que tiene que ser biocompatible y no tóxico, incluye, pero sin limitación, hidrogeles, siliconas, polietilenos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo o polímeros biodegradables.

E. Evaluación de la actividad de los compuestos

La actividad de los compuestos proporcionados en la presente memoria como moduladores de la toxicidad de la α -sinucleína puede medirse en ensayos convencionales (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/826.157, presentada el 16 de abril de 2004; la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos 2003/0073610; y el EJEMPLO 1 de la presente memoria). La actividad puede medirse en un ensayo de células de levadura enteras usando un protocolo de exploración de 384 pocillos y una medición de la densidad óptica. La expresión de la α -sinucleína humana en levadura inhibe el crecimiento de una manera dependiente del número de copias (véase, por ejemplo, Outeiro, *et al.* (2003) *Science* 302 (5651): 1772-5). La expresión de una copia de α -syn::GFP no tiene ningún efecto sobre el crecimiento, mientras que dos copias dan como resultado una inhibición completa. El cese del crecimiento va acompañado de un cambio en la localización de α -syn::GFP. En células con una copia, α -syn::GFP se asocia con la membrana plasmática de una manera altamente selectiva. Cuando la expresión se duplica, la α -sinucleína migra al citoplasma donde forma grandes inclusiones que son similares a los cuerpos de Lewy observados en neuronas enfermas.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria se exploraron en este ensayo con respecto al rescate de la toxicidad de la α -sinucleína. En resumen, la cepa humanizada se expone a compuestos en placas de 384 pocillos en condiciones que inducen la expresión de α -sinucleína. Después de la incubación durante 48 horas, se mide el crecimiento. Los compuestos que inhiben la toxicidad restaurarán el crecimiento y esto se detecta como un aumento de turbidez (DO_{600}).

F. Procedimientos de uso de los compuestos y composiciones

En la presente memoria se proporcionan procedimientos para inhibir o prevenir la toxicidad de la α -sinucleína y/o la formación de fibrillas, procedimientos para inhibir o prevenir el crecimiento de fibrillas de α -sinucleína, y procedimientos para producir el desensamblaje, rotura y/o desagregación de fibrillas de α -sinucleína y depósitos de proteínas asociadas con la α -sinucleína.

En ciertas realizaciones, las enfermedades de sinucleína o sinucleinopatías tratadas o cuyos síntomas se mejoran por los compuestos y composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, enfermedades asociadas con la formación, deposición, acumulación o persistencia de fibrillas de sinucleína, incluyendo fibrillas de α -sinucleína. En ciertas realizaciones, dichas enfermedades incluyen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Parkinson familiar, la enfermedad de cuerpos de Lewy, la variante de enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple y complejo de Parkinsonismo-demencia de Guam.

En la puesta en práctica de los procedimientos, se administran cantidades eficaces de los compuestos o composición proporcionada en la presente memoria. Dichas cantidades son suficientes para conseguir una concentración terapéuticamente eficaz del compuesto o componente activo de la composición *in vivo*.

5 **G. Terapia de combinación.**

Los compuestos y composiciones proporcionadas en la presente memoria también pueden usarse en combinación con otros ingredientes activos. En otra realización, los compuestos pueden administrarse en combinación, o secuencialmente, con otro agente terapéutico. Dichos otros agentes terapéuticos incluyen los conocidos para el tratamiento o mejora de uno o más síntomas de enfermedades de α -sinucleína. Dichos agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, clorhidrato de donepezil (Aracept), tartrato de rivastigmina (Exelon), clorhidrato de tacrina (Cognex) y bromhidrato de galantamina (Reminyl).

15 **Ejemplo 1**

Exploración de α -sinucleína (aS)

Cepas de Levadura

20 W303 Parental: MAT α/a ade2-1/ade2-1 his3-11,15/his3-11,15 leu2-3,112/leu2-3,112

trp1-1/trp1-1 ura3-1/ura3-1 can1-100/can1-100

Fenotipo: requiere adenina, histidina, leucina, triptófano y uracilo para el crecimiento. Resistencia a canavanina.

25 Fx-109: MAT a/α ade2-1/ade2-1 his3-11,15/his3-11,15 leu2-3,112/leu2-3,112
trp1/trp1-1 GALp-aS-GFP::TRP1/GALp-aS-GFP::TRP1ura3-1/ura3-1

30 GALp-aS-GFP::URA3/GALp-aS-GFP::URA3 can1-100/can1-100

Pdr1::KanMX/pdr1::KanMX erg6::KanMX/erg6::KanMX

Fenotipo: incapaz de crecer en galactosa debido a la expresión de aS. Requiere histidina, leucina y adenina para el crecimiento. Resistencia a canavanina y kanamicina. Hipersensible a fármacos.

35 **Medios y reactivos**

Basándose en el genotipo de la cepa a ensayar, elegir el suplemento apropiado para el medio sintético. Las cepas que contienen construcciones integradas (por ejemplo, aS) deben crecer en medio que mantenga la selección de la construcción (véase más adelante). CSM (Qbiogene) es una mezcla de aminoácidos disponible en el mercado para cultivar *Saccharomyces cerevisiae*. Puede obtenerse sin uno o más aminoácidos cuando se requiera. Para las cepas aS y de control, debe usarse medio que carece de triptófano y uracilo (-Trp-Ura) (disponible en Qbiogene, Inc., Carlsbad, CA).

45 Para fabricar un medio sintético líquido, mezclar los componentes indicados en la Tabla 1.

Después de haber disuelto los componentes, esterilizar por filtración (Millipore Stericup Cat#SCGPU11RE) en un frasco estéril.

Tabla 1. Medio Completo Sintético

Componente	Vendedor	Nº de catálogo	Tamaño	Cantidad por litro	Concentración Final
Base de nitrógeno de levadura sin aminoácidos	Difco	291920	2 kg	6,7 g	0,67% (p/v)
Fuente de carbono: uno de glucosa, galactosa, rafinosa-véase la Tabla 2	Véase más adelante	Véase más adelante	Véase más adelante	20 g	2% (p/v)
CSM: la cepa determina el tipo - véase la Tabla 3	Qbiogene	Véase más adelante	Véase más adelante	~ 0,8 g (de acuerdo con el fabricante)	
Agua MilliQ	-	-		1 l	-

Tabla 2. Fuentes de Carbono

Glucosa (también conocida como dextrosa)	Fisher	D16-10	10 kg	20 g	2% (p/v)
Galactosa	SIGMA	G-0750	1 kg	20 g	2% (p/v)
Rafinosa	Difco	217410	1 kg	20 g	2% (p/v)

5 Tabla 3. CSM

CSM-Trp-Ura para aS y cepa de control	Qbiogene	4520-522	100 g	0,72 g	Véase la página web de Qbiogene
CSM para la cepa parental	Qbiogene	4500-022	100 g	0,79 g	Véase la página web de Qbiogene

Protocolo de exploración de 384 pocillos usando la densidad óptica

Día 1

10 Inocular un volumen apropiado de medio SRaffinose-Trp-Ura con la cepa Fx-109.

Incubar con agitación a 30 °C durante una noche hasta que las células alcancen la fase logarítmica o semilogarítmica (DO₆₀₀ 0,5-1,0; 0,1 DO₆₀₀ corresponde a ~ 1,75 x 10⁶ células).

15 **Día 2**

20 Centrifugar las células a temperatura ambiente, retirar el medio y resuspender en un volumen equivalente de medio SGalactose-Trp-Ura. Medir la DO₆₀₀ y diluir las células a 0,001. Transferir robóticamente 30 µl de suspensión celular (MicroFill, Biotek) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (NUNC 242757).

Añadir 100 nl de fármaco en DMSO (Cybio) a cada pocillo (concentración final 17 µg/ml de fármaco y DMSO al 0,333%).

25 Para los controles positivos, añadir glucosa a concentraciones finales del 0,1% y 1%. (Nota: la daunorubicina puede ser un control adicional basándose en Biochem J. 368: 131-6, 2002, pero aún no se ha ensayado).

Incubar las placas a 30 °C sin agitación en una cámara humidificada durante 48 horas.

30 **Día 4**

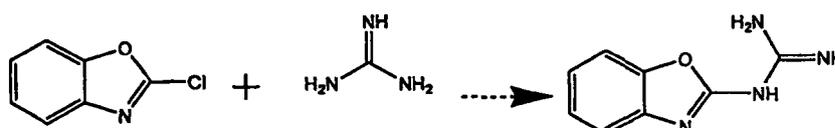
Leer la DO₆₀₀ (Envision, Perkin Elmer) y también inspeccionar visualmente los pocillos para determinar el crecimiento del cultivo de levaduras.

Resultados

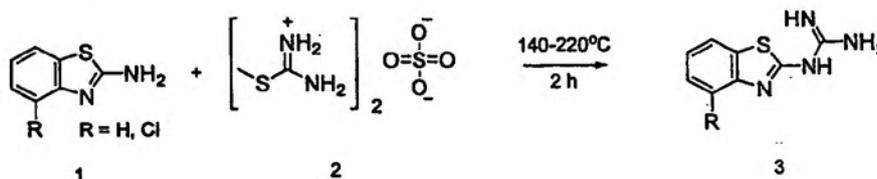
Los compuestos proporcionados en la presente memoria se ensayaron como se ha descrito anteriormente y mostraron una MRC (concentración mínima de rescate) menor de aproximadamente 300 μ M.

Ejemplo 2

Ciertos compuestos de acuerdo con las Fórmulas I-IX pueden prepararse como se describe a continuación.

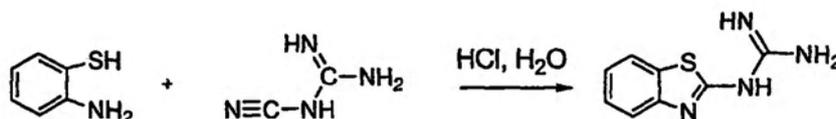
Preparación de guanidinas**Procedimiento 1**

Una mezcla de guanidina-carbonato (22 g, 120 mmol) y 2-clorobenzoxazol (7 ml, 60 mmol) en una solución de N,N-diisopropiletilamina (45 ml, 259 mmol) y DMF (100 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. Se evaporó y se trató con agua (100 ml). El ppt se recogió, se lavó con éter y se secó. Rendimiento: 9,3 g (88%) del producto intermedio deseado, sólido de color blanquecino. Pureza: 95%.

Procedimiento 2

Se mezclaron 2-aminobenzotiazol 1 (1 equiv.) y sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (1 equiv.) en un vial y se calentaron en un baño de aceite por encima del punto de fusión de la mezcla (140-220 °C) durante 2 h en agitación. La mezcla se dejó enfriar, se trituro minuciosamente con MeOH caliente, se filtró y se lavó con MeOH. El producto sólido de color gris resultante (aparentemente, en una forma mixta de sulfato con S-metil-2-tiopseudourea), que es insoluble en disolventes orgánicos, se mezcló con Na₂CO₃ acuoso saturado y EtOAc, la fase de agua se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El producto en crudo resultante se purificó por recristalización en éter-hexanos o EtOAc-hexanos.

% Rendimiento, 25-60

Procedimiento 3

Referencia: Krommer, Prietzel, Weiss. 2-Benzotiazolilguanidina. Ger. Offen. (1975), p 9. DE 2418913 19751030 CAN 84:31048

Se pusieron 2-aminotiofenol, 12,5 g (0,01 mol) y agua, 30 ml en un matraz de fondo redondo de 0,25 l con un agitador magnético eficaz. Se añadió lentamente HCl acuoso concentrado, 20 ml (0,22 mol) (en ~ 1-2 min) en agitación. El aminotiofenol de color amarillo se disolvió y se formó un precipitado de color blanco de su sal. La mezcla se calentó a 70 °C y se añadió en pequeñas porciones diciandiamida, 8,4 g (0,01 mol) se añadió en pequeñas porciones (~10 min) en agitación.

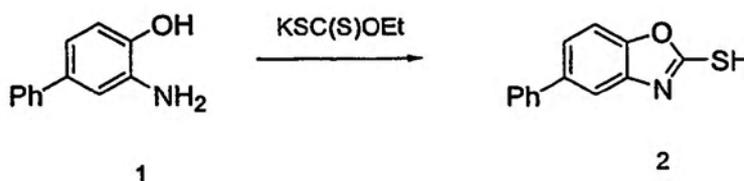
La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 20-30 min (temperatura del baño de aceite ~120- 130 °C), después el calentamiento se retiró, la mezcla se dejó enfriar a ~60-80 °C y la solución de NaOH, 8,4 g (0,21 mol) en agua, 8,4 ml, se añadió gota a gota mediante una pipeta (calentamiento leve observado).

- 5 La mezcla se dejó enfriar, se filtró, se lavó con agua (4 x 20 ml) y se secó en vacío de bomba de aceite durante 2 días (los sólidos retienen una cantidad aproximadamente igual de agua y se secan muy lentamente). El sólido de color gris claro de 2-benzotiazolilguanidina, 18,1 g (94%) era puro por HPLC y RMN

Procedimiento 4

10

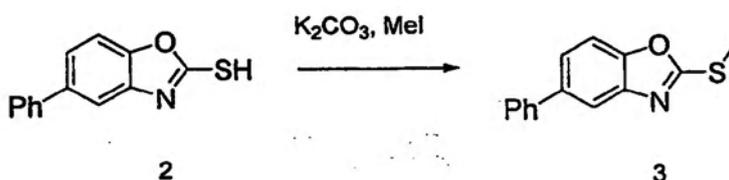
Etapa 1



- 15 Se disolvió 4-fenil-2-aminofenol, 11,4 mmol (2,10 g) en etanol, 30 ml, y se añadió etil xantato potásico, 11,4 mmol (1,82 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió, el exceso de etanol se retiró por destilación, y después la mezcla de reacción se vertió en hielo picado. El pH se ajustó a 5 mediante la adición de ácido acético. El precipitado de color blanco formado se filtró y se secó para dar el 5-fenilbenzo[d]oxazol-2-tiol en crudo, 2,32 g (90%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

20

Etapa 2

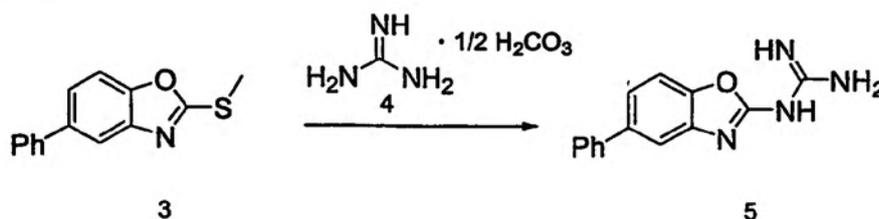


- 25 Se disolvió 5-fenilbenzo[d]oxazol-2-tiol **2**, 10 mmol (2,32 g) en acetona seca, 40 ml, y se añadió carbonato potásico anhidro, 12 mmol (1,68 g). A esta mezcla de reacción, se le añadió yoduro de metilo, 12 mmol (1,7 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a en un baño a 70 °C durante una noche. La reacción se enfrió; el exceso de acetona se retiró por destilación y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada: se lavó con agua, seguido de salmuera agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y la evaporación del disolvente produjo un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando sílice de malla 60-120 y eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo (96:4) para dar el compuesto **3**, 2,15 g (87%) en forma de un sólido de color blanquecino.

30

Etapa 3

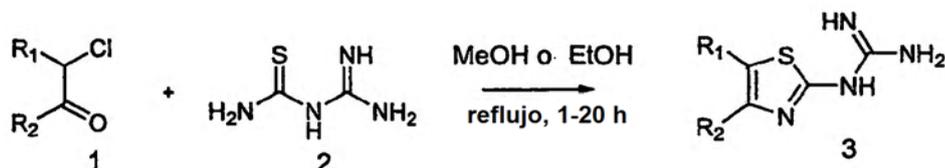
35



- 40 A una solución de 2-(metiltio)-5-fenilbenzo[d]oxazol **3**, 9 mmol (2,15 g) en acetonitrilo, 20 ml, se le añadieron carbonato de guanidina, 18 mmol (2,11 g) y trietilamina, 36 mmol (3,60 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió el exceso de acetonitrilo se retiró por destilación. Se añadió agua fría y los contenidos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de solución salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del

acetato de etilo dio el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo: acetato de etilo [50:50] como eluyente para dar 0,630 g (28%) del producto en forma de un sólido de color blanco.

5 Procedimiento 5

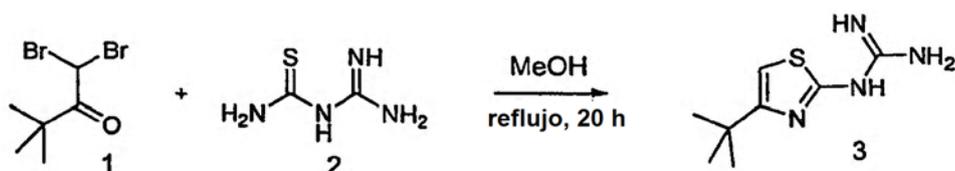


10 Se disolvieron 2-clorocetona **1** (1 equiv.) 2-imino-4-tiobiuret **2** (1 equiv.) en metanol o etanol y se calentaron a reflujo hasta que el producto precipitó o hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió y el producto obtenido por filtración o concentración se purificó, si fue necesario, por recristalización en metanol o cromatografía sobre gel de sílice, eluyente EtOAc-hexanos.

15 % Rendimiento, 20-80

15

Procedimiento 6

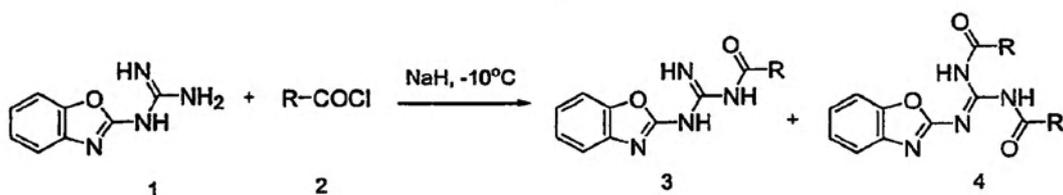


20 Se mezclaron 1,1-dibromopinacolona, 10 mmol (2,58 g) y 2-imino-4-tiobiuret, 10 mmol (1,18 g) con 20 ml de metanol y se calentaron a reflujo durante una noche. El precipitado de color blanco formado se retiró por filtración; y el filtrado se concentró para dar 0,773 g (39%) de **3** en forma de un sólido de color crema.

Preparación de Acilguanidinas

25

Procedimiento H



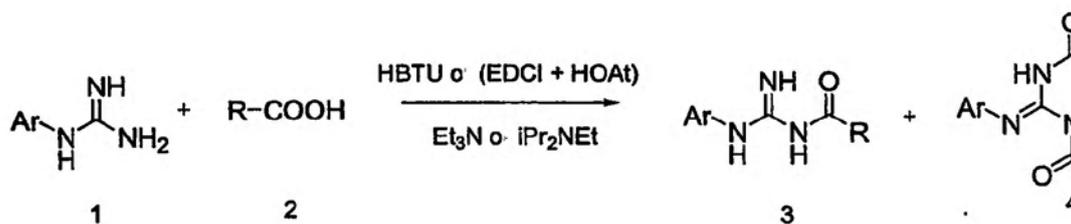
30 Una solución del material de partida **1** (1 mmol) en THF (10 ml) se enfría a -10 °C. A ésta se le añade NaH (60%, 5 mmol). Después de agitar durante 20 min, lentamente se añade gota a gota una solución de cloruro del ácido **2** (1,2 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agita a -10 °C durante 1 h y se evapora a sequedad. Al residuo se le añade agua (10 ml). La mezcla se agita durante un momento. El sólido insoluble se recoge, se lava con agua y éter, y se seca. El producto en bruto contiene ~50% del producto **3**, 40% del material de partida **2** y no se forma di-amida significativa. El producto se aísla por cromatografía sobre gel de sílice usando 20% acetato de etilo en hexanos. La primera banda se recoge, se evapora a sequedad para dar el producto deseado **3**.

35

% Rendimiento, 5-67

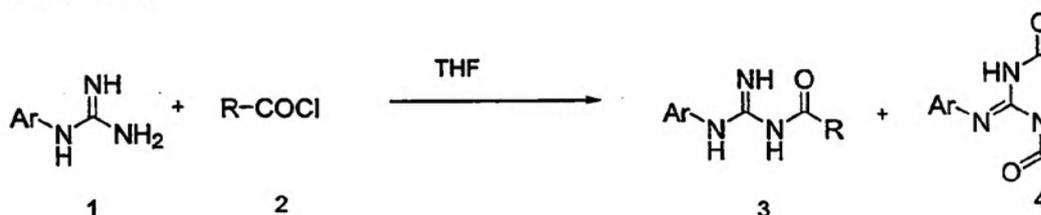
Procedimiento I:

5 Similar al Procedimiento H, rendimiento del 8%

Procedimiento J

10 La guanidina mono sustituida 1 (1 equiv.), el ácido 2 (1 equiv.), HBTU (1 equiv.) (o: EDCLHC1 clorhidrato de (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) (1 equiv.) y HOAt (1 equiv.)), se disolvieron en DMF, se añadió trietilamina o diisopropiletilamina (5 equiv.) y la mezcla se agitó a ta durante 15-48 h. El exceso de la amina se evaporó y la mezcla se purificó por HPLC prep., eluyente H₂O- CH₃CN-TFA, 95:5:0,05 a 5:95:0,05. Cuan fue necesario, se obtuvo
15 una muestra pura analíticamente por una segunda purificación por HPLC prep. o recristalización en éter/hexanos.

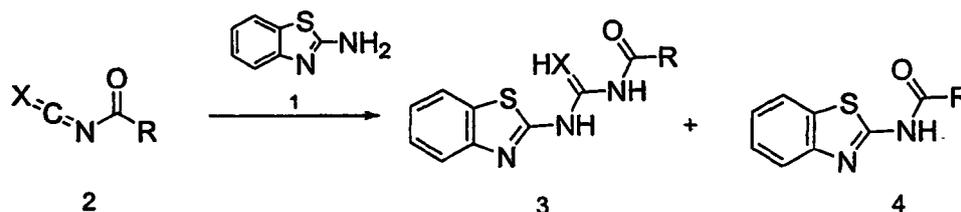
% Rendimiento, 0,4-81

Procedimiento K

25 La guanidina (2 equiv.) se disolvió en THF, se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota cloruro de ácido (1 equiv.) en ~10 min en agitación en una atmósfera de Ar.

Se continuó agitando a 0 °C durante 1 h, después a ta durante una noche. El sólido de color blanco formado se retiró por filtración; el filtrado se concentró al vacío y se recristalizó en MeOH o éter/hexanos.

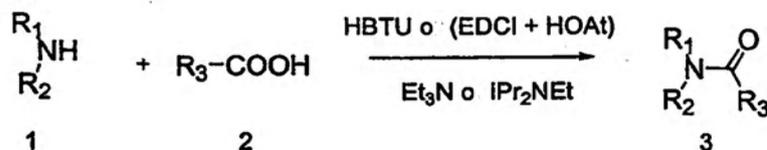
% Rendimiento, 10-30

Procedimiento L

Se calentaron a reflujo aminobenzotiazol 1 (1 equiv.) e isocianato o isotiocianato 2 (1 equiv.) en acetona durante una noche. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyente hexanos-EtOAc (100:0 a 0:100), seguido de HPLC prep., eluyente H₂O-CH₃CN-TFA (95:5:0,05 a 5:95:0,05).

5 % Rendimiento, 2-13

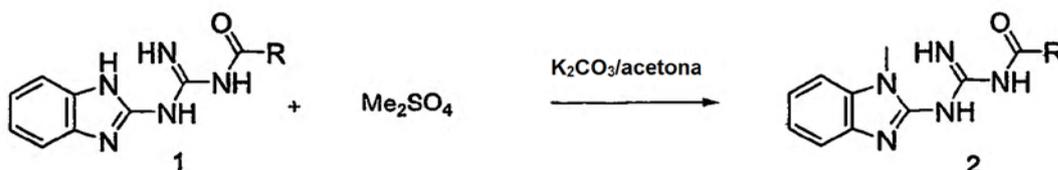
Procedimiento T



10

Este procedimiento es igual que el Procedimiento J (anterior), pero comienza a partir de la amina 1.

Procedimiento U



15

A la suspensión en agitación del imidazol 1 (1 equiv.) y K₂CO₃ (100 equiv.) en acetona-agua (3:1), se le añadió sulfato de dimetilo (7 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche y se purificó por HPLC prep.

20 % Rendimiento, 20

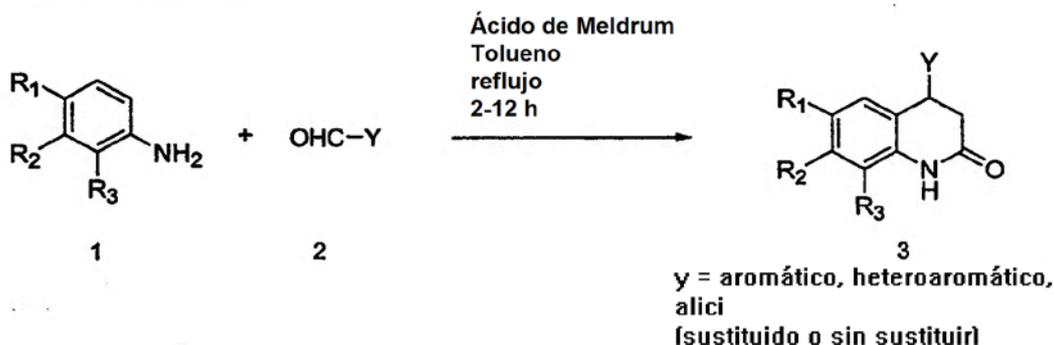
Ejemplo 3

Pueden prepararse compuestos de acuerdo con la Fórmula III como se indica a continuación.

25

Procedimiento D

Procedimiento General



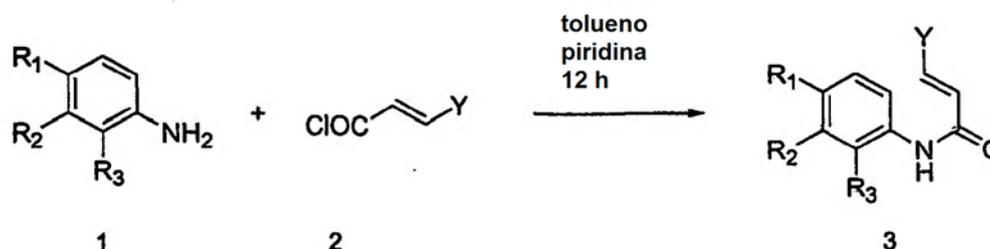
30

El compuesto 1 y compuesto 2 (1 equivalente) se mezclaron en tolueno anhidro y se calentaron a 100 °C durante 0,5 h. Se añadió lentamente ácido de Meldrum (2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona) (1 equivalente) y la solución se calentó a 100 °C durante 2-12 h. Después de la refrigeración el producto precipitado que se separó por filtración. El producto (3) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente, hexano:acetato de etilo, 20-50%).

35

% Rendimiento, 30-80.

40

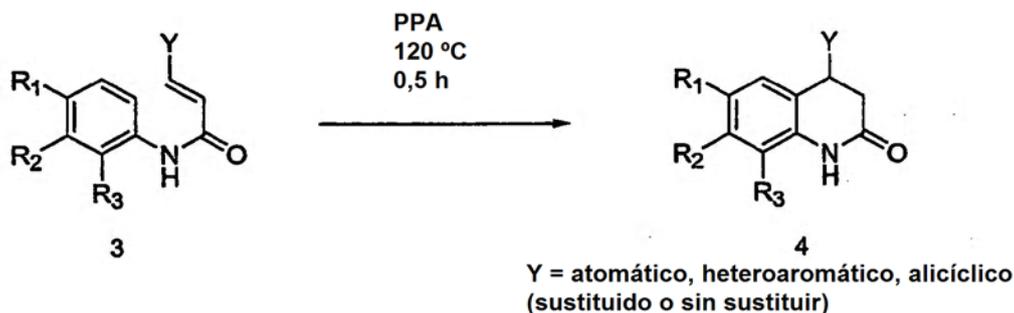
Procedimiento M**Etapa 1**

5

El compuesto 1 se disolvió en tolueno y se añadió piridina (1,2 equivalente). La solución se agitó a 0 °C y el compuesto 2 disuelto en tolueno se añadió lentamente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La sal precipitada se separó por filtración y el filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, ácido cítrico al 10% y agua. La evaporación del disolvente proporcionó el producto que se purificó por cristalización en éter o hexano-acetato de etilo.

10

% Rendimiento, 70-95.

Etapa 2

El compuesto 3 se mezcló con ácido polifosfórico y se calentó a 120 °C durante 0,5 h. La solución caliente se vertió en hielo-agua y el precipitado se separó por filtración. El producto (4) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, hexano:acetato de etilo, 20-50%).

20

% Rendimiento, 5-10,

Procedimiento N

25

Preparación de 3-(2-Oxo-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[g]quinolin-4-il)-benzonitrilo

Una mezcla de 4-(3-Bromo-fenil)-1,3,4,6,7,8-hexahidro-ciclopenta[g]quinolin-2-ona (160 mg, 0,47 mmol) y cianuro cuproso (50,3 mg, 0,56 mmol) en N,N'-dimetilpropilenoourea se calentó a 195 °C durante 14 h en una atmósfera de argón. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El producto (12 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente, hexano:acetato de etilo, 8:2, 7:3, 6:4) seguido de HPLC de fase inversa (gradiente de agua-acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,05%, de 70:30 a 10:90, 20 min, gradiente lineal; flujo, 15 ml/min; columna, Phenomenex Luna 5 μ C18, 100 x 21,2 mm; UV 254 y 218 nm).

30

Procedimiento O

35

Preparación de 4-(3-Amino-fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

A una suspensión agitada de 4-(3-Nitro-fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (1,0 g, 3,14 mmol) y Pd al 10%/C (0,10 g) en etanol (50 ml) se le añadió lentamente hidrato de hidrazina (0,40 g, 12,6 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h y el catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío a 20 ml y la

40

solución se almacenó en un refrigerador durante una noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó al vacío para proporcionar el producto (0,77 g, 2,67 mmol).

Procedimiento P

5

Preparación de 4-[3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-3,4-dihidro-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

Una mezcla de 3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[h]quinolin-4-il)-benzonitrilo (0,50 g, 1,68 mmol), azida sódica (0,13 g, 2,0 mmol) y cloruro de amonio (0,11 g, 2,01 mmol) en dimetilformamida (3,5 ml) se calentó con agitación a 130 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió agua. La solución se acidificó con ácido clorhídrico diluido para proporcionar un precipitado que se separó por filtración. La cristalización en metanol proporcionó el compuesto del título (0,23 g, 0,67 mmol).

Procedimiento Q

15

Preparación de 4-(3-Azido-fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

Se disolvió 4-(3-amino-fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (0,29 g, 1 mmol) en una mezcla de ácido sulfúrico conc. (2,5 ml), agua (2,5 ml) y metanol (2,5 ml). La solución se agitó a 0 °C y se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (0,83 g, 1,2 mmol) en agua (1 ml). La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se añadió una solución de azida sódica (0,13 g, 2 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado se separó por filtración. El producto se purificó por HPLC de fase inversa (0,05 g, 0,15 mmol) (gradiente de agua-acetonitrilo, ácido fórmico al 0,05%, de 90:10 a 10:90, 20 min, gradiente lineal; flujo, 15 ml/min; columna, Phenomenex Luna 5 μ . C 18,100 x 21,2 mm; UV 254 y 218 nm).

Procedimiento R

30

Preparación de N-[3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[h]quinolin-4-il)-fenil]-acetamida

Una mezcla de 4-(3-amino-fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (0,25 g, 0,87 mmol), anhídrido acético (1 ml) y piridina anhidra (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y el precipitado se separó por filtración. La cristalización en metanol-acetonitrilo proporcionó el compuesto del título (0,06 g, 0,18 mmol).

Procedimiento S

35

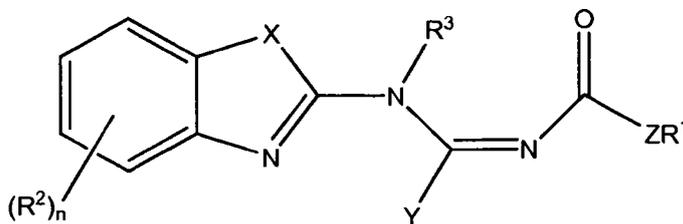
Preparación de 4-fenil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

Una mezcla de 4-fenil-3,4-dihidro-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (0,55 g, 2,0 mmol) y azufre (0,06 g, 2 mmol) se agitó a 205 °C durante 0,5 h en una atmósfera de nitrógeno. Un segundo lote de azufre (0,06 g, 2 mmol) se añadió y la solución se agitó durante 12 h a 205 °C. El producto se disolvió en ácido acético caliente y se filtró. El filtrado transparente después de refrigeración depositó cristales que se separaron por filtración y se lavaron con ácido acético y agua, seguido de secado al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 0,30 mmol).

45 Puesto que serán evidentes modificaciones para los expertos en la materia, se pretende que la invención se limite únicamente mediante el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10 X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;

Y es NRR' u OH; en el que R' es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;

Z es un enlace directo o NR;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, heteroaralquilo o heteroaralquenilo;

n es de 0 a 4;

R² se selecciona entre (i) o (ii) como se indica a continuación:

20 (i) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹¹⁰, halo, pseudohalo, OR¹¹¹, S(D)_aR¹¹², NR¹¹⁵R¹¹⁶ o N⁺R¹¹⁵R¹¹⁶R¹¹⁷; o

(ii) dos grupos R² cualesquiera, que sustituyen átomos adyacentes en el anillo, forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno;

A es O, S o NR¹²⁵;

25 R¹¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁶, halo, pseudohalo, OR¹²⁵, SR¹²⁵, NR¹²⁷R¹²⁸ y SiR¹²²R¹²³R¹²⁴;

R¹¹¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁹, NR¹³⁰R¹³¹ y SiR¹²²R¹²³R¹²⁴;

D es O o NR¹²⁵;

30 a es 0, 1 ó 2;

cuando a es 1 ó 2, R¹¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, halo, pseudohalo, OR¹²⁵, SR¹²⁵ y NR¹³²R¹³³;

cuando a es 0, R¹¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, SR¹²⁵ y C(A)R¹²⁹;

35 cada uno de R¹¹⁵, R¹¹⁶ y R¹¹⁷ se selecciona independientemente entre (a) y (b) como se indica a continuación:

(a) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁹, OR¹²⁵ o NR¹³²R¹³³; o

40 (b) dos cualquiera de R¹¹⁵, R¹¹⁶ y R¹¹⁷ forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno y el otro se selecciona como en (a);

R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:

45 (i) cada uno de R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹²⁵ o NR¹³²R¹³³; o

(ii) dos cualquiera de R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno; y el otro se selecciona como en (i);

R¹²⁵ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;

50 R¹²⁶ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹²⁵ o NR¹³⁴R¹³⁵; en los que cada uno de R¹³⁴ y R¹³⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹³⁶ o NR¹³²R¹³³, o R¹³⁴ y R¹³⁵ forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, en los que R¹³⁶ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo;

55 R¹²⁷ y R¹²⁸ se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:

(i) cada uno de R^{127} y R^{128} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{125} , $NR^{137}R^{138}$ o $C(A)R^{139}$, en los que cada uno de R^{137} y R^{138} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterociclilo, o forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y R^{139} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{140} o $NR^{132}R^{133}$, en los que R^{140} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo; o

(ii) R^{127} y R^{128} forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;

R^{129} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{140} o $NR^{132}R^{133}$,

cada uno de R^{130} y R^{131} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo o $C(A)R^{141}$, en los que R^{141} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR^{125} o $NR^{132}R^{133}$, o R^{130} y R^{131} forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo;

cada uno de R^{132} y R^{133} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, o R^{132} y R^{133} forman juntos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenilo; y R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

en la que cada uno de X, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^1 ,

en la que Q^1 es halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo,

heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalcoxi, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalcoxi, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalcoxi, arilaminocarbonilo, arilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilalcoxi, diarilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilalquilo, diarilaminocarbonilalcoxi, arilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilalquilo, arilalquilaminocarbonilalcoxi, alcoxi,

ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-trialquilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo,

diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{151}R^{152}R^{153}$, $P(R^{150})_2$, $P(=O)(R^{150})_2$, $OP(=O)(R^{150})_2$, $-NR^{160}C(=O)R^{163}$, dialquilfosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxycarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi,

arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; azido, tetrazolilo o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 o 1,3, forman juntos alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tialquilenodioxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$) en los que y es 1 ó 2; o dos grupos Q^1 , que sustituyen al mismo átomo de carbono, forman juntos alquilenilo; y

cada uno de Q^1 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^2 ;

cada Q^2 es independientemente halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido,

hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido,

hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido,

hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido,

hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenilalquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenilo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinilo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido,

N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-triarilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino, arilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroarilitio, azido, $-N^+R^{151}R^{152}R^{153}$, $P(R^{150})_2$, $P(=O)(R^{150})_2$, $OP(=O)(R^{150})_2$, $-NR^{160}C(=O)R^{163}$, dialquilsfosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxycarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^2 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 o 1,3, forman juntos alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditioxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$), en los que y es 1 ó 2; o dos grupos Q^2 , que sustituyen al mismo átomo de carbono, forman juntos alquileno; R^{150} es hidróxido, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$, en el que cada uno de R^{170} y R^{171} es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclilo, o R^{170} y R^{171} forman juntos alquileno, azaalquileno, oxaalquileno o tialquileno; cada uno de R^{151} , R^{152} y R^{153} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; R^{160} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; y R^{163} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad mediada por alfa-sinucleína inhibiendo o previniendo la toxicidad y/o la formación de fibrillas de α -sinucleína, inhibiendo o previniendo el crecimiento de fibrillas de α -sinucleína, y/o causando el desmontaje, rotura y/o desagregación de fibrillas de α -sinucleína y depósitos de proteínas asociadas con α -sinucleína.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno o alquilo;

Y es NRR' u OH, en el que R es hidrógeno o alquilo;

Z es un enlace directo o NR;

R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, heteroaralquilo o heteroaralquenilo;

R^2 es halo, pseudohalo, alcoxi o alquilo;

n es 0 ó 1;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

en la que cada uno de X, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^1 .

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R es hidrógeno.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que n es 0 ó 1.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que X es S, O o NH.

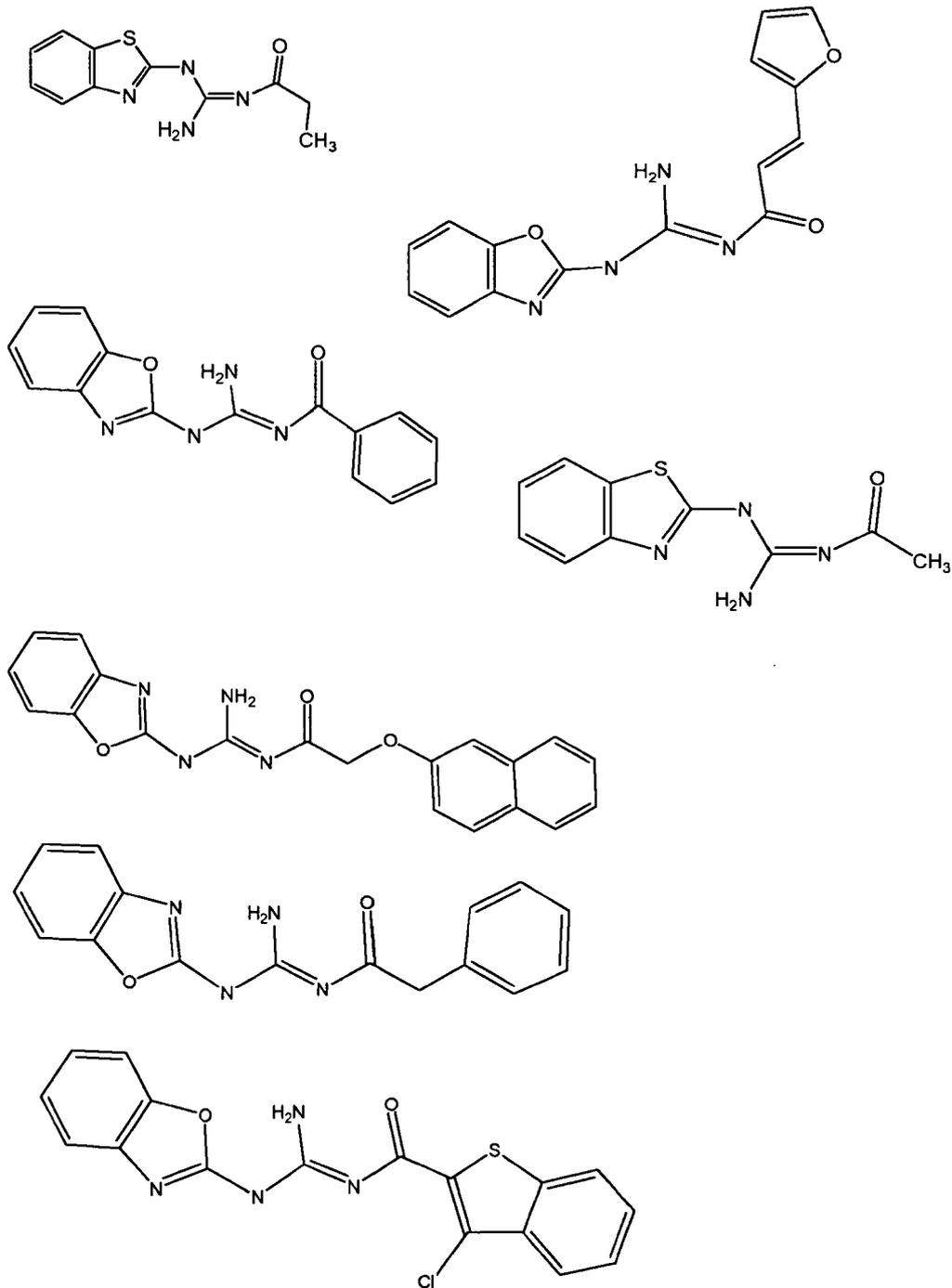
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y es NH_2 .

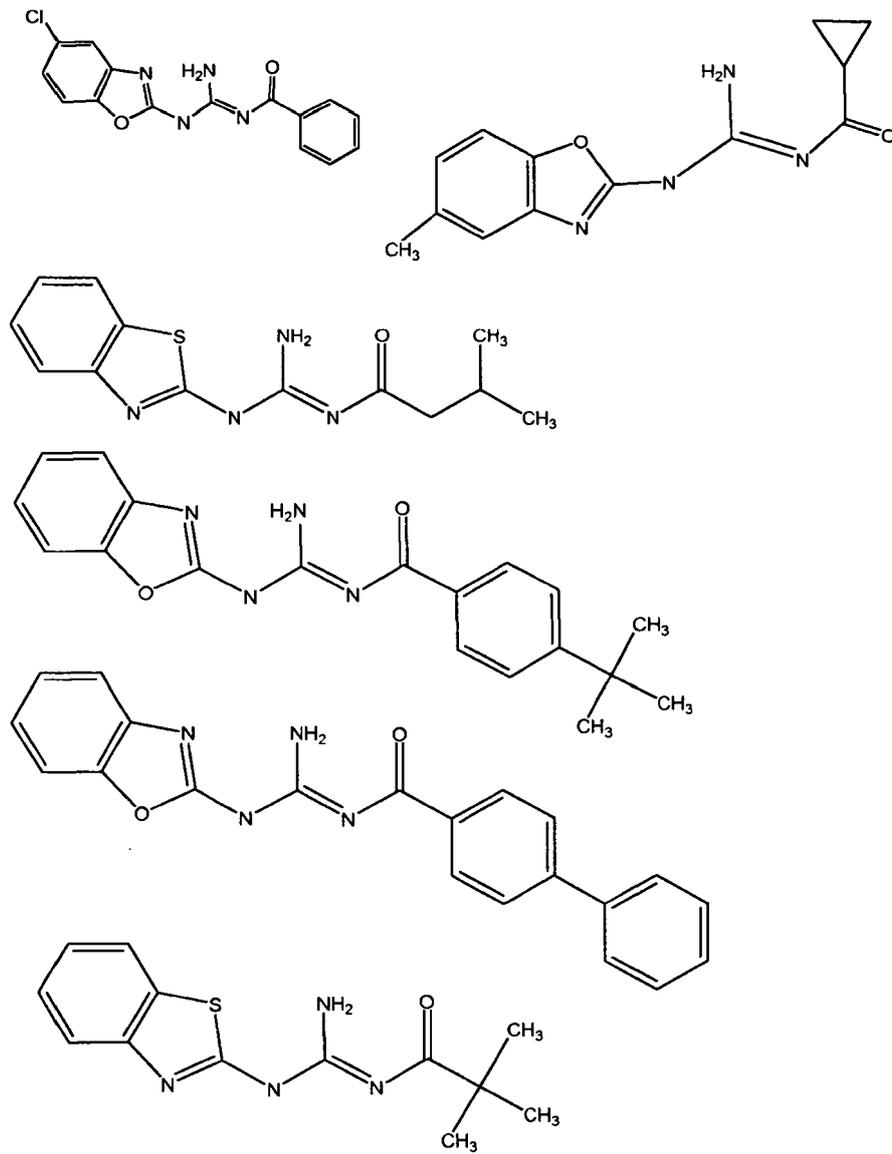
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Z es un enlace directo o NH.

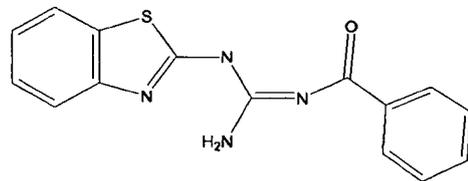
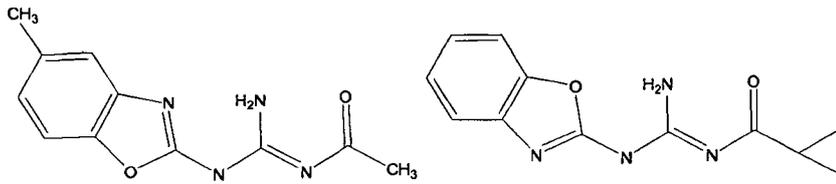
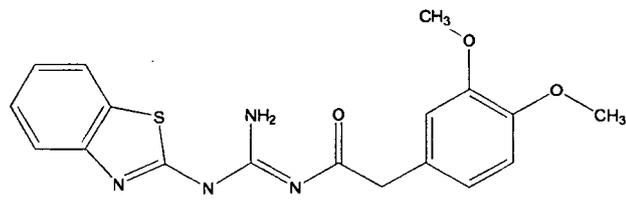
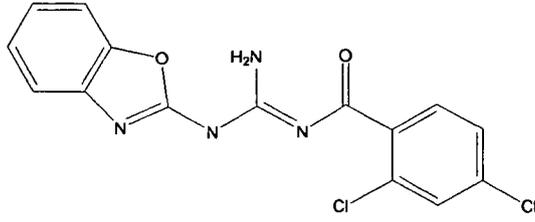
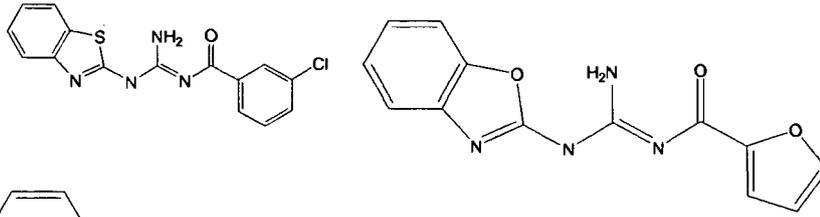
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^1 es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y está sin sustituir o sustituido con ariloxi, arilo, heteroarilo, halo, pseudohalo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alcoxycarbonilo, hidroxycarbonilo, alquilamino, y dialquilamino.

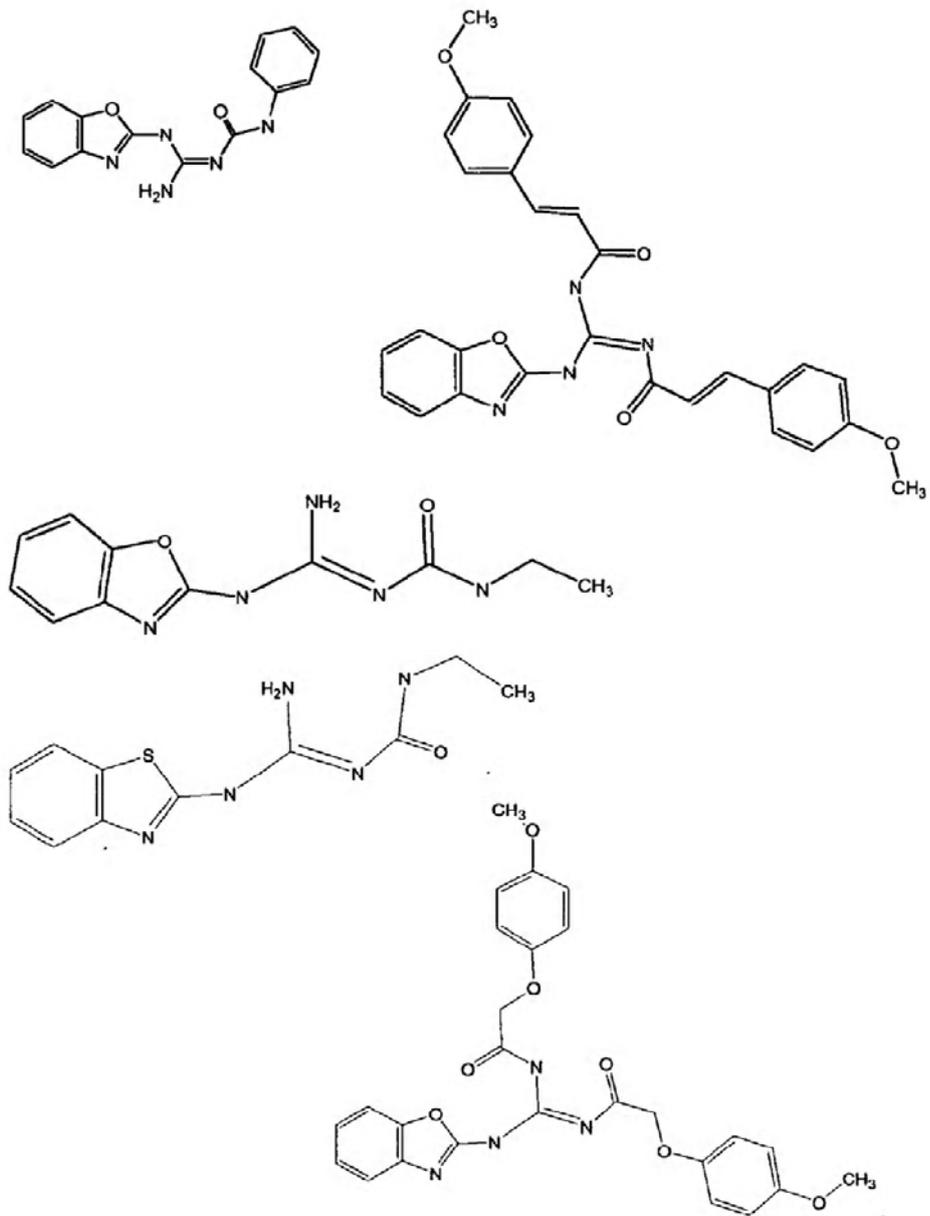
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^1 es etilo, 2-(2-furil)etenilo, fenilo, metilo, 2-naftiloximetilo, bencilo, 3-cloro-2-benzotienilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, isobutilo, 4-terc-butilfenilo, 4-bifenilo, terc-butilo, 3-clorofenilo, 2-furilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-(4-metoxifenil)etenilo, 4-metoxifenoximetilo, isopentilo, isopropilo, 2-ciclopentiletilo, ciclopentilmetilo, 2-fenilpropilo, 2-feniletilo, 1-metil-2-feniletilo, 1-metil-2-feniletetenilo, 2-bencilsetilo, 2-feniletetenilo, 5-hexinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, t-butoximetilo, t-butilmetilo, 1-etilpentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, 2-ciclopentiletilo, ciclopentilmetilo, 2-fluorociclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-dimetiletetenilo, 1,2-propenilo, 2-(3-trifluorometilfenil)etenilo, 3,4-butenilo, 2-(2-furil)etilo, 2-cloroetenilo, 2-(2-clorofenil)etenilo, 1-metil-2,2-diclorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, propionato de metilo, ácido propiónico, butirato de metilo, ácido butírico, ácido pentanoico, metil-t-butiléter, dimetilaminometilo, 2-(2-tetrahidrofuril)-etilo, o 2-(2-tetrahidrofuril)-metilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R² es halo o alquilo.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R² es cloro o metilo.
- 5 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R³ es hidrógeno.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el compuesto es:

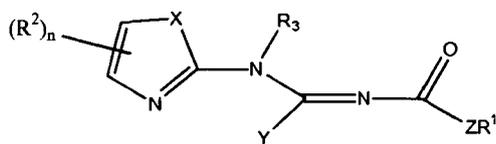








14. Un compuesto de Fórmula VII



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno o alquilo;

10

Y es NRR u OH;

Z es un enlace directo o NR;

R¹ es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o aralqueniilo;

R² es halo, pseudohalo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, aralcoxi, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

5 n es 0, 1 ó 2;

R³ es hidrógeno o alquilo; y

10 en la que cada uno de X, Y, Z, R¹, R² y R³ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹, en el que Q¹ es como se ha definido en la reivindicación 1; y

15 cada Q¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q²; cada Q² es como se ha definido en la reivindicación 1.

20 para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad mediada por alfa-sinucleína inhibiendo o previniendo la toxicidad y/o la formación de fibrillas de α -sinucleína, inhibiendo o previniendo el crecimiento de fibrillas de α -sinucleína, y/o causando el desmontaje, rotura y/o desagregación de fibrillas de α -sinucleína y depósitos de proteínas asociadas con α -sinucleína.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que n = 2 y los grupos R² sustituyen átomos de carbono adyacentes para formar un grupo cicloalquilo condensado junto con los átomos de C que sustituyen.

25 16. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R¹ es etilo, ciclopropilo, 3-butinilo o 2-(2-furil)-etenilo.

30 17. El compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I o VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones 1 ó 14, para uso en el tratamiento o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad de sinucleína o sinucleinopatía.

18. El compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I o VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o mejora de uno o más síntomas de la toxicidad de la α -sinucleína.

35 19. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas I o VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de los siguientes: clorhidrato de donepezil (Aracept), tartrato de rivastigmina (Exelon), clorhidrato de tacrina (Cognex) y bromhidrato de galantamina (Reminyl).

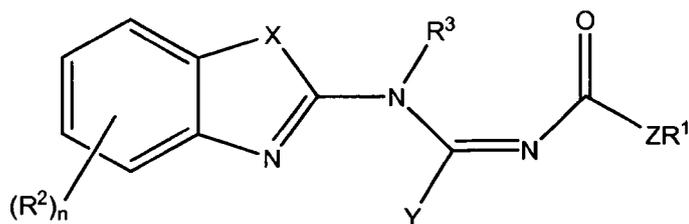
40 20. La composición de la reivindicación 19 para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad mediada por alfa-sinucleína inhibiendo o previniendo la toxicidad y/o la formación de fibrillas de α -sinucleína, inhibiendo o previniendo el crecimiento de fibrillas de α -sinucleína, y/o causando el desmontaje, rotura y/o desagregación de fibrillas de α -sinucleína y depósitos de proteínas asociadas con α -sinucleína.

45 21. La composición de la reivindicación 19 para uso en el tratamiento o mejora de los síntomas de una enfermedad de sinucleína o sinucleinopatía.

50 22. El compuesto de la reivindicación 17 o la composición de la reivindicación 21, en la que la enfermedad asociada con la sinucleína o sinucleinopatía es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Parkinson familiar, enfermedad con cuerpos de Lewy, la variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple y complejo de Parkinsonismo-demencia de Guam.

23. La composición de la reivindicación 21 o el compuesto o la composición de la reivindicación 22, en la que la enfermedad asociada con sinucleína o sinucleinopatía está asociada con la toxicidad de la α -sinucleína.

55 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I o VII, en las que un compuesto de Fórmula I es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;

Y es NRR'; en el que R' es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;

10 Z es un enlace directo o NR;

R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenilo, heteroaralquilo o heteroaralquenilo;

15 n es de 0 a 4;

R² se selecciona entre (i) o (ii) como se indica a continuación:

20 (i) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹¹⁰, halo, pseudohalo, OR¹¹¹, S(D)_aR¹¹², NR¹¹⁵R¹¹⁶ o N⁺R¹¹⁵R¹¹⁶R¹¹⁷; o

(ii) dos grupos R² cualesquiera, que sustituyen átomos adyacentes en el anillo, forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno o heteroalquileno;

25 A es O, S o NR¹²⁵;

R¹¹⁰ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁶, halo pseudohalo, OR¹²⁵, SR¹²⁵, NR¹²⁷R¹²⁸ y SiR¹²²R¹²³R¹²⁴;

30 R¹¹¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁹, NR¹³⁰R¹³¹ y SiR¹²²R¹²³R¹²⁴;

35 D es O o NR¹²⁵;

a es 0, 1 ó 2;

cuando a es 1 ó 2, R¹¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, halo, pseudohalo, OR¹²⁵, SR¹²⁵ y NR¹³²R¹³³;

40 cuando a es 0, R¹¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, SR¹²⁵ y C(A)R¹²⁹;

45 cada uno de R¹¹⁵, R¹¹⁶ y R¹¹⁷ se selecciona independientemente entre (a) y (b) como se indica a continuación:

(a) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, C(A)R¹²⁹, OR¹²⁵ o NR¹³²R¹³³; o

50 (b) dos de R¹¹⁵, R¹¹⁶ y R¹¹⁷ cualesquiera forman juntos alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno y el otro se selecciona como en (a);

R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:

55 (i) cada uno de R¹²², R¹²³ y R¹²⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterociclilo, OR¹²⁵ o NR¹³²R¹³³; o

(ii) dos de R^{122} , R^{123} y R^{124} cualesquiera forman juntos alquileo, alqueniileo, alquiniileo, heteroalquileo; y el otro se selecciona como en (i);

R^{125} es hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterocicliilo;

R^{126} es hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo, OR^{125} o $NR^{134}R^{135}$, en el que cada uno de R^{134} y R^{135} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo, OR^{136} o $NR^{132}R^{133}$, o R^{134} y R^{135} forman juntos alquileo, alqueniileo, alquiniileo, heteroalquileo, en los que R^{136} es hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterocicliilo;

R^{127} y R^{128} se seleccionan como en (i) o (ii) como se indica a continuación:

(i) cada uno de R^{127} y R^{128} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo, OR^{125} , $NR^{137}R^{138}$ o $C(A)R^{139}$, en los que cada uno de R^{137} y R^{138} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo o heterocicliilo, o forman juntos alquileo, alqueniileo, alquiniileo, heteroalquileo; y R^{139} es hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo, OR^{140} o $NR^{132}R^{133}$, en los que R^{140} es alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo; o

(ii) R^{127} y R^{128} forman juntos alquileo, alqueniileo, alquiniileo, heteroalquileo;

R^{129} es hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo, OR^{140} o $NR^{132}R^{133}$,

cada uno de R^{130} y R^{131} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo o $C(A)R^{141}$, en el que R^{141} es alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo, OR^{125} o $NR^{132}R^{133}$, o R^{130} y R^{131} forman juntos alquileo, alqueniileo, alquiniileo, heteroalquileo;

cada uno de R^{132} y R^{133} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, arilo, heteroarilo, heteroarilio, cicloalquilo, heterocicliilo o R^{132} y R^{133} forman juntos alquileo, alqueniileo, alquiniileo, heteroalquileo; y

R^3 es hidrógeno, alquilo, alqueniileo, alquiniileo, cicloalquilo, heterocicliilo, arilo o heteroarilo;

en la que cada uno de X, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^1 , en el que Q^1 es halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxicarbonilalqueniileo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alqueniileo que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquiniileo que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicliilo, heterocicliilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueniileo, aralquiniileo, heteroarilalquilo, triarilquiliilo, dialquilarilililo, alquildiarilililo, triarilililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalcoxi, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalcoxi, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalcoxi, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalcoxi, arilaminocarbonilo, arilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilalcoxi, diarilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilalquilo, diarilaminocarbonilalcoxi, arilalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilalquilo, arilalquilaminocarbonilalcoxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliiloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alqueniiloxi, alquiniiloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-trialureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{151}R^{152}R^{153}$, $P(R^{150})_2$, $P(=O)(R^{150})_2$, $OP(=O)(R^{150})_2$, $-NR^{160}C(=O)R^{163}$, dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo,

dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; azido, tetrazolilo o dos grupos Q^1 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenoxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditoxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$), en los que y es 1 ó 2; o dos grupos Q^1 , que sustituyen al mismo átomo de carbono, forman juntos alquileno; y

5 cada Q^1 está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q^2 ;

10 cada Q^2 es independientemente halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tio, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquenoil alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alquenoil que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, alquinoil que contiene de 1 a 2 triples enlaces, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralquenoil, aralquinoil, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, aralcoxycarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquilureido, N-arilureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, N'-alquil-N'-arilureido, N',N'-diarilureido, N'-arilureido, N,N'-dialquilureido, N-alquil-N'-arilureido, N-aril-N'-alquilureido, N,N'-diarilureido, N,N',N'-trialquilureido, N,N'-dialquil-N'-arilureido, N-alquil-N',N'-diarilureido, N-aril-N',N'-dialquilureido, N,N'-diaril-N'-alquilureido, N,N',N'-trialquilureido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, aralcoxycarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxycarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroariltio, azido, $-N^+R^{151}R^{152}R^{153}$, $P(R^{150})_2$, $P(=O)(R^{150})_2$, $OP(=O)(R^{150})_2$, $-NR^{160}C(=O)R^{163}$, dialquilsfosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxycarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o dos grupos Q^2 , que sustituyen átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilenodioxo (es decir, $-O-(CH_2)_y-O-$), tioalquilenodioxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-O-$) o alquilenoditoxo (es decir, $-S-(CH_2)_y-S-$), en los que y es 1 ó 2; o dos grupos Q^2 , que sustituyen al mismo átomo de carbono, forman juntos alquileno;

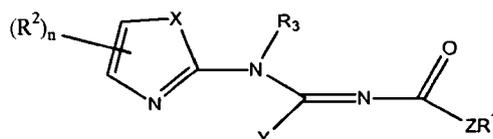
40 R^{150} es hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$, en la que cada uno de R^{170} y R^{171} es independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclilo, o R^{170} y R^{171} forman juntos alquileno, azaalquileno, oxaalquileno o tialquileno;

45 cada uno de R^{151} , R^{152} y R^{153} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo;

50 R^{160} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; y

R^{163} es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo o $-NR^{170}R^{171}$

50 y un compuesto de Fórmula VII es



55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es O, S o NR, en el que R es hidrógeno o alquilo;

Y es NRR;

Z es un enlace directo o NR;

R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o aralquenilo;

5 R² es halo, pseudohalo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, aralcoxi, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

n es 0, 1 ó 2;

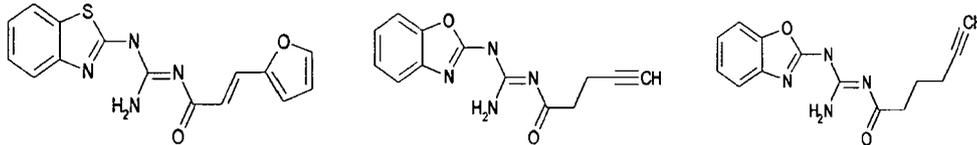
R³ es hidrógeno o alquilo; y

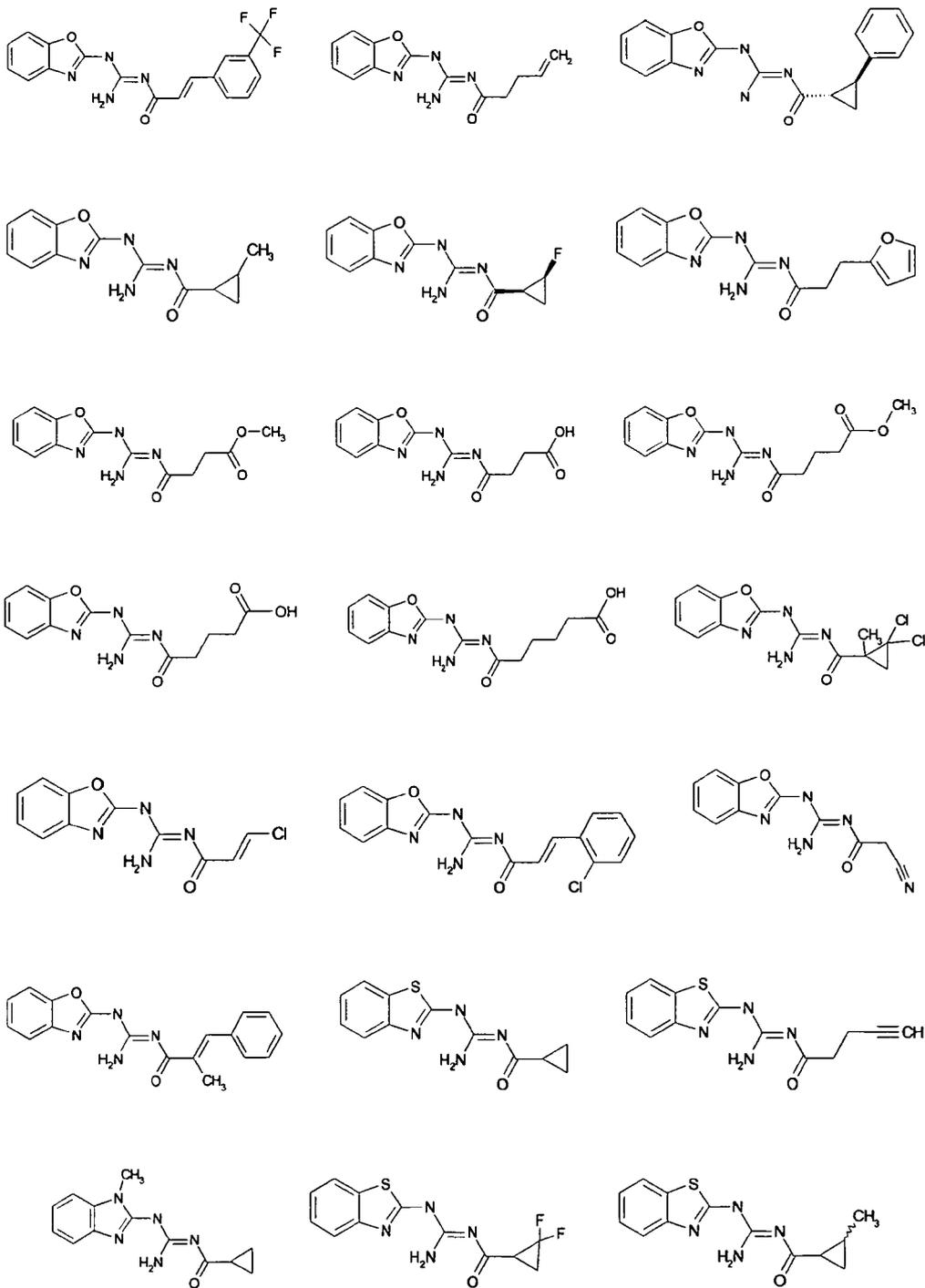
10 en la que cada uno de X, Y, Z, R¹, R² y R³ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q¹, en la que Q¹ es como se ha definido en la reivindicación 1; y

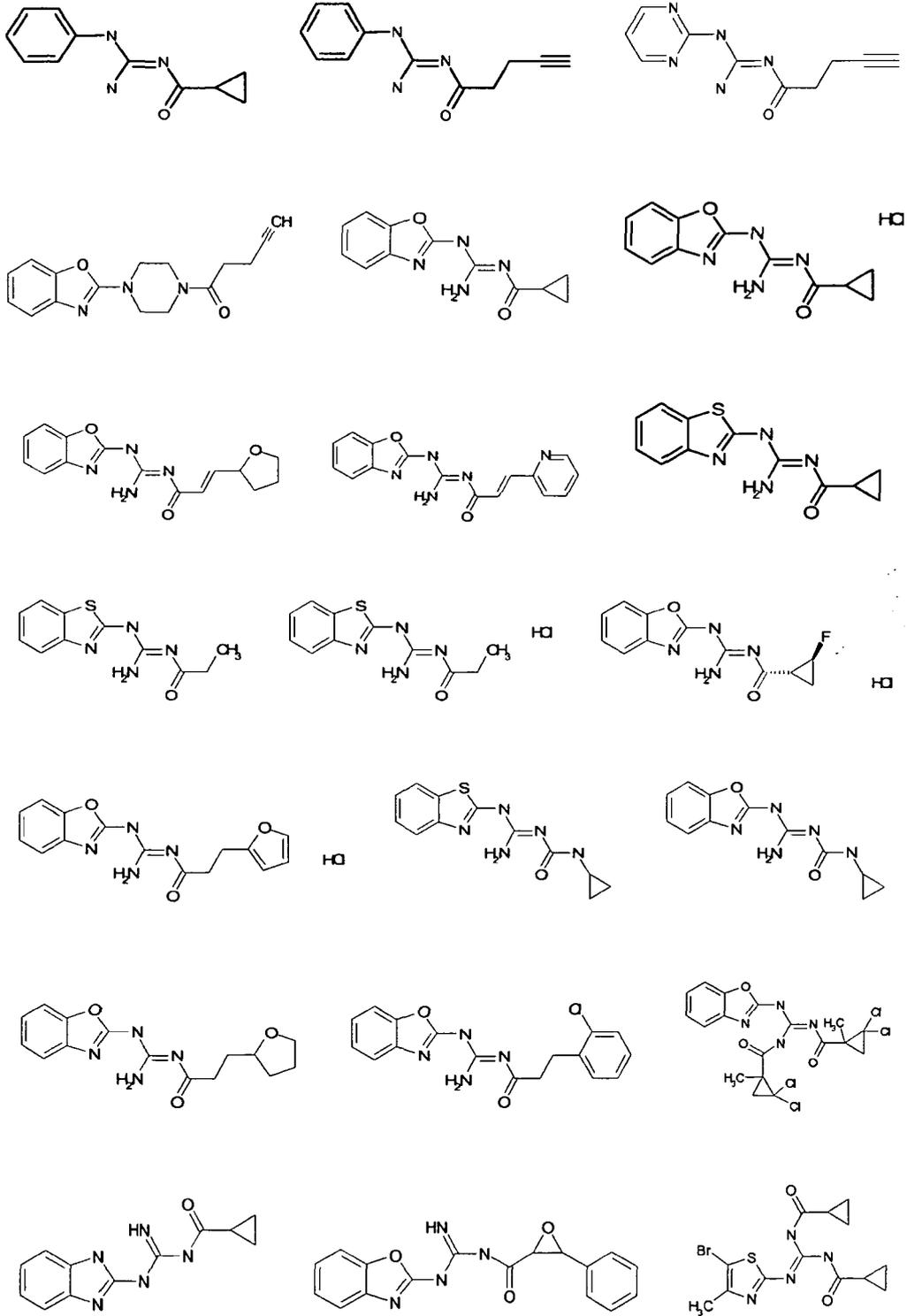
15 cada Q¹ está independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre Q²;

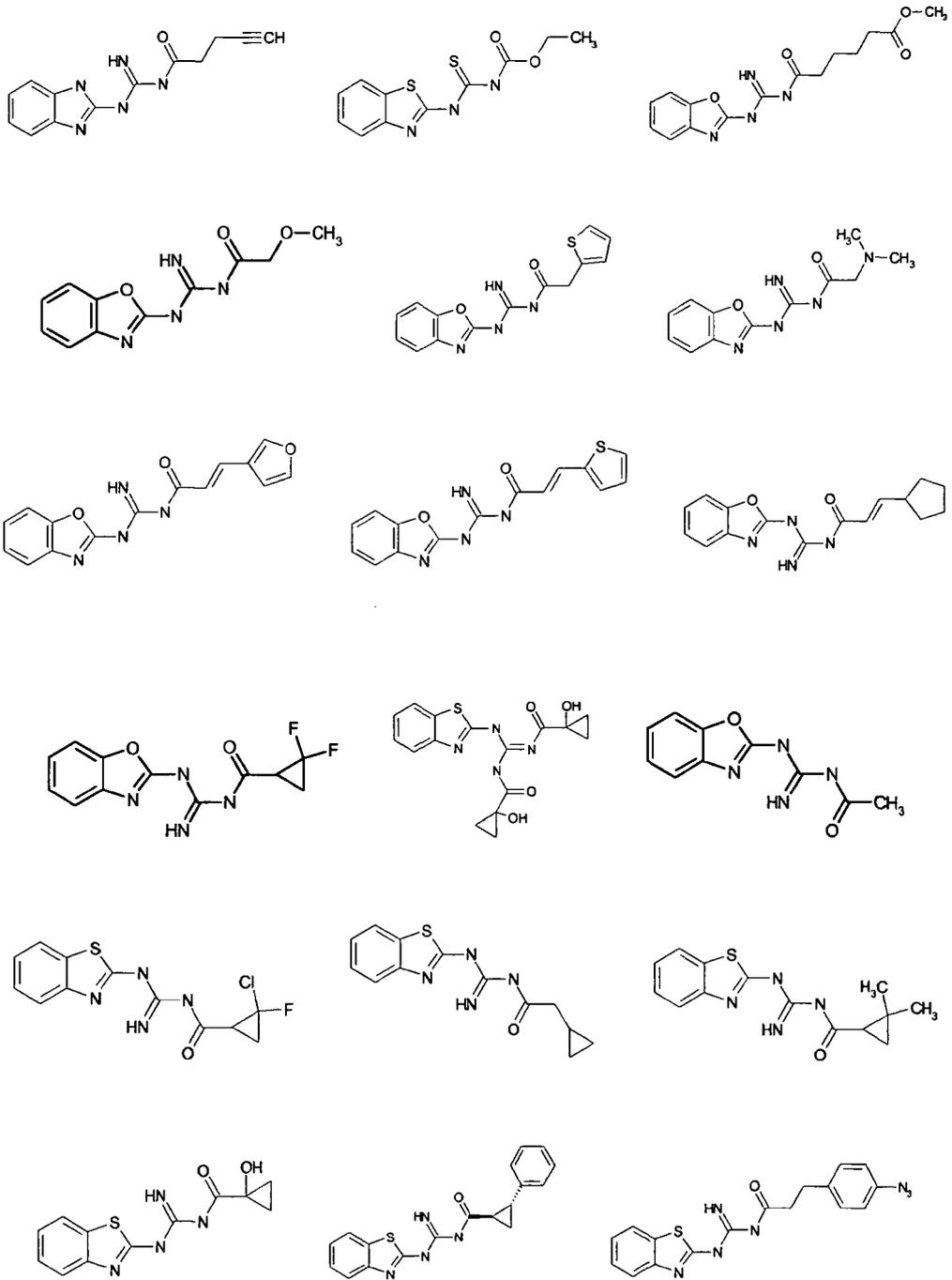
cada Q² es como se ha definido en la reivindicación 1, para uso en terapia.

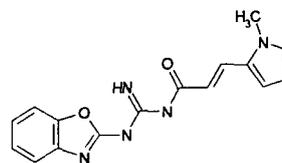
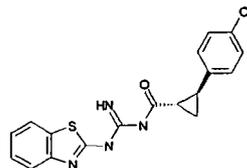
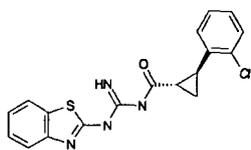
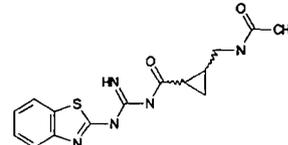
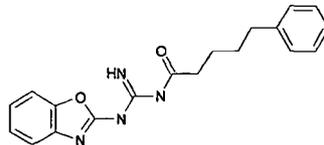
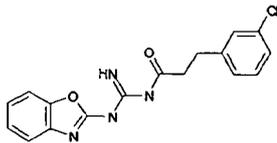
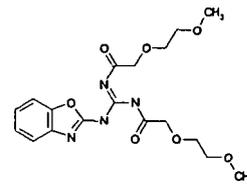
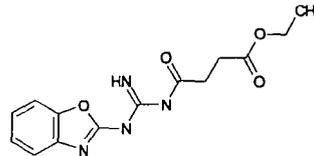
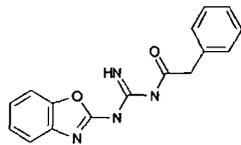
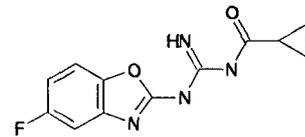
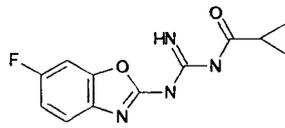
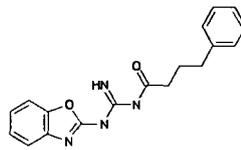
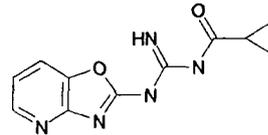
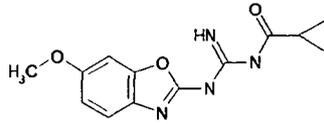
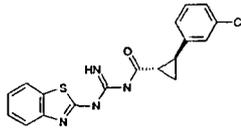
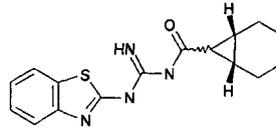
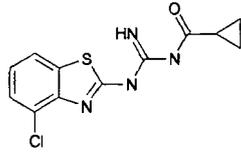
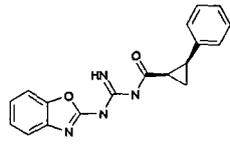
20 25. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

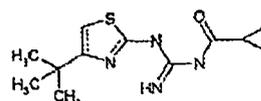
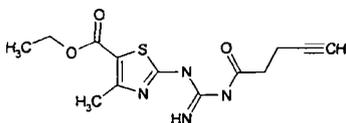
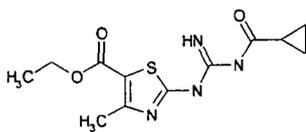
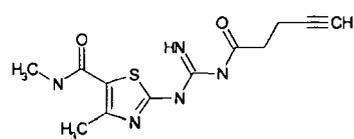
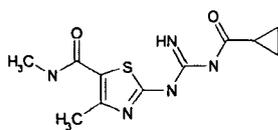
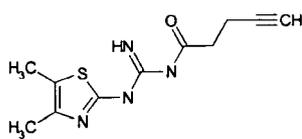
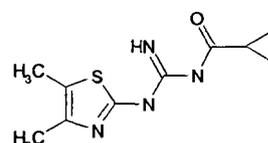
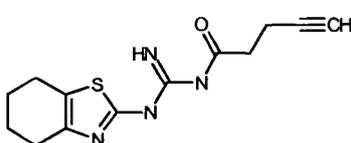
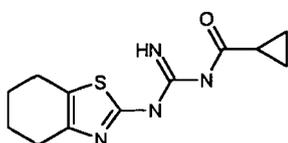
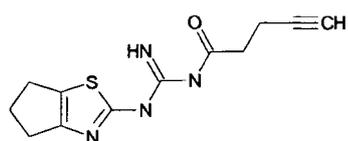
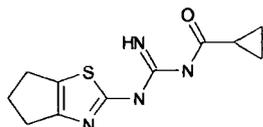
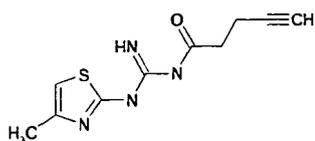
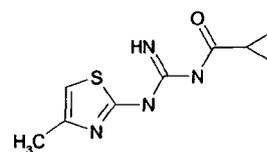
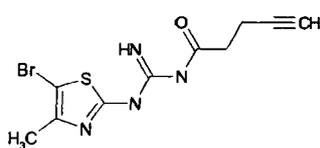
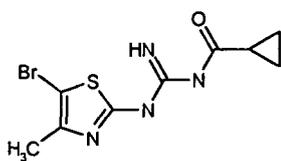
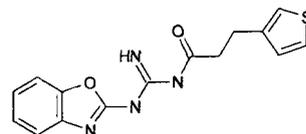
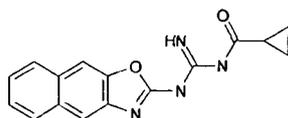
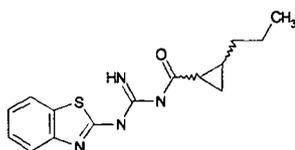
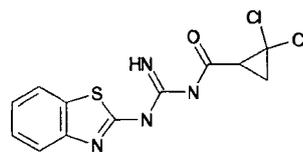
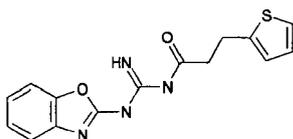
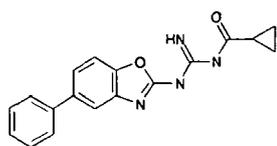


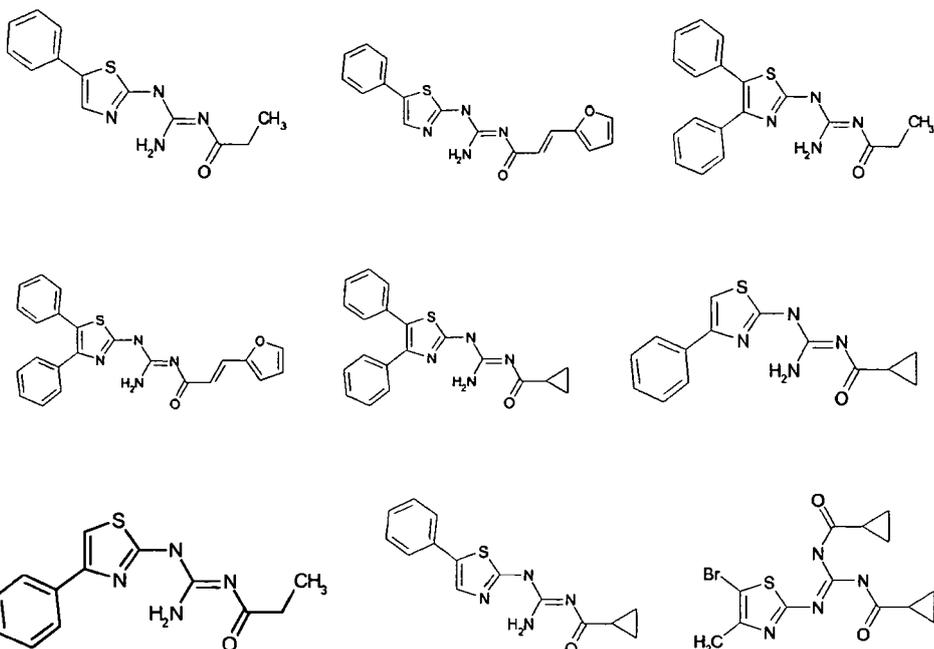












26. El compuesto de la reivindicación 25 para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad mediada por alfa-sinucleína inhibiendo o previniendo la toxicidad y/o la formación de fibrillas de α -sinucleína, inhibiendo o previniendo el crecimiento de fibrillas de α -sinucleína, y/o causando el desmontaje, rotura y/o desagregación de fibrillas de α -sinucleína y depósitos de proteínas asociadas con α -sinucleína.

5

27. El compuesto de la reivindicación 25 para uso en el tratamiento o mejora de los síntomas de una enfermedad de sinucleína o sinucleinopatía.

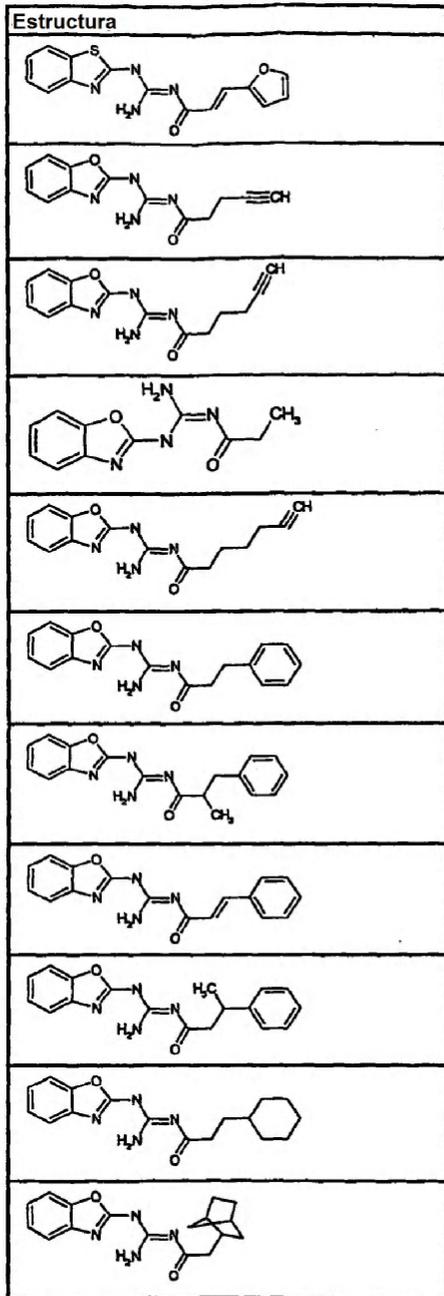


FIG. 1

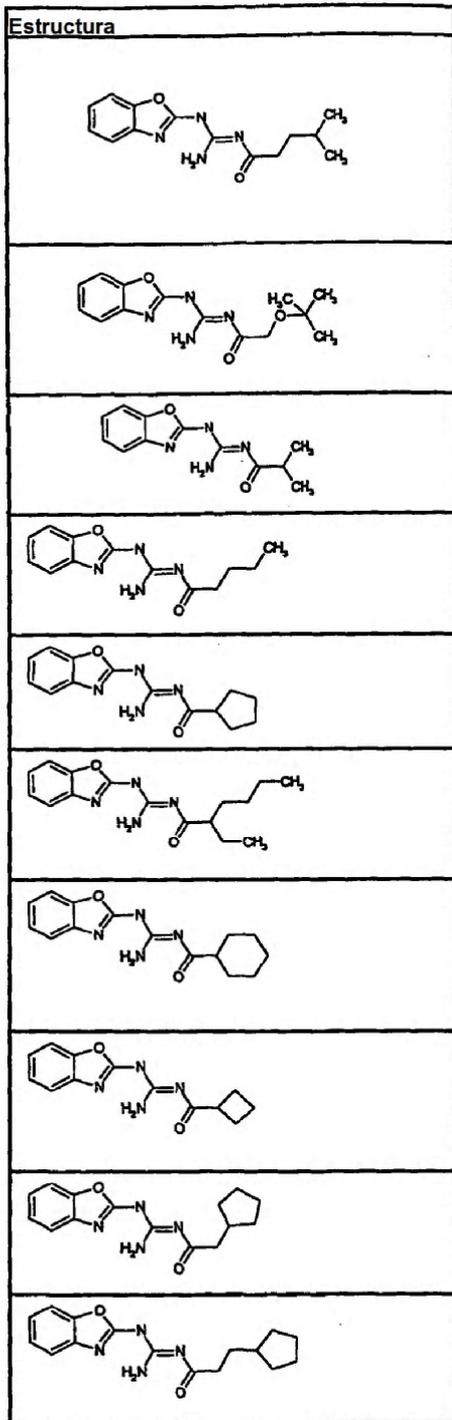


FIG. 1

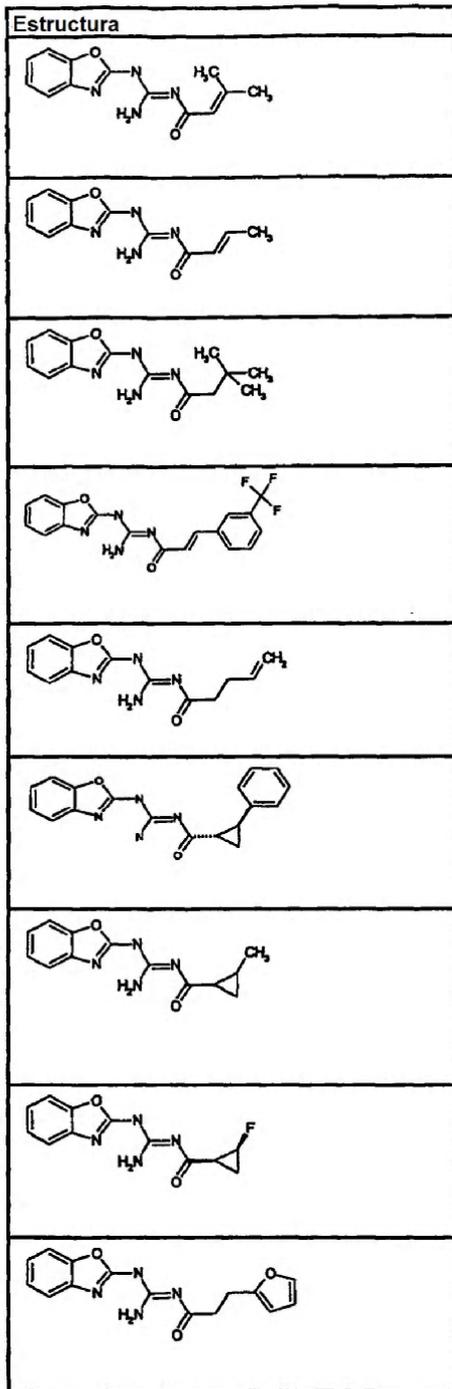


FIG. 1

3/34

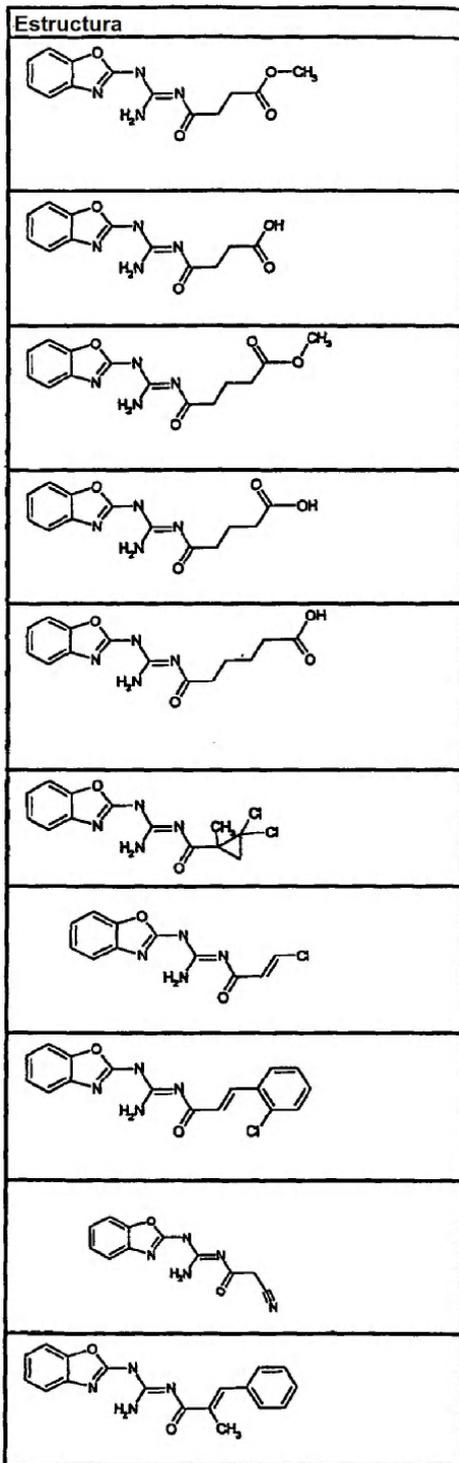


FIG. 1

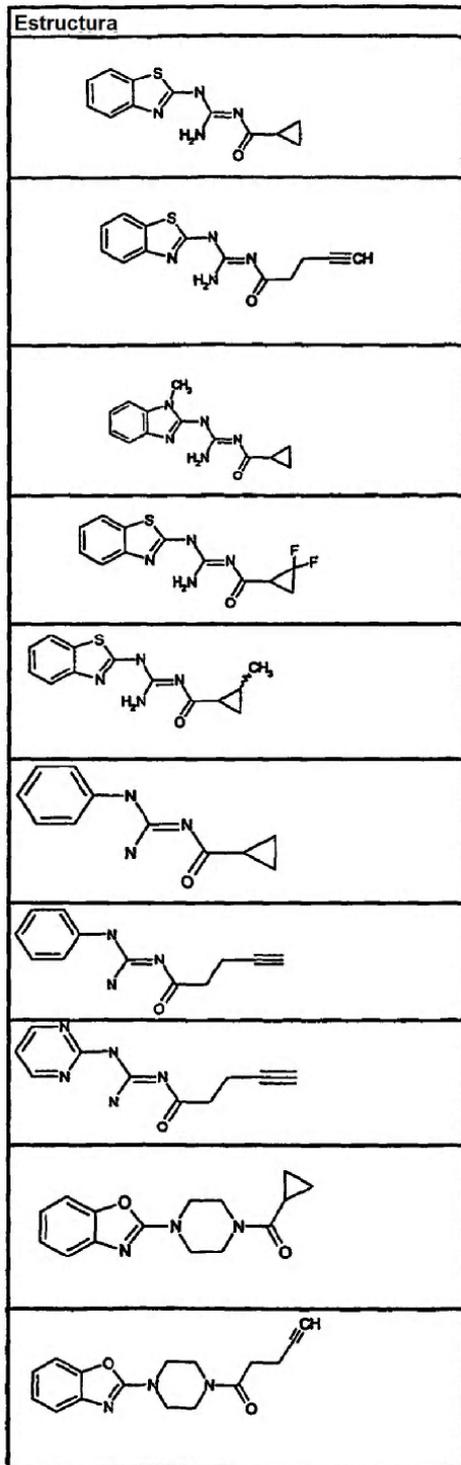


FIG. 1

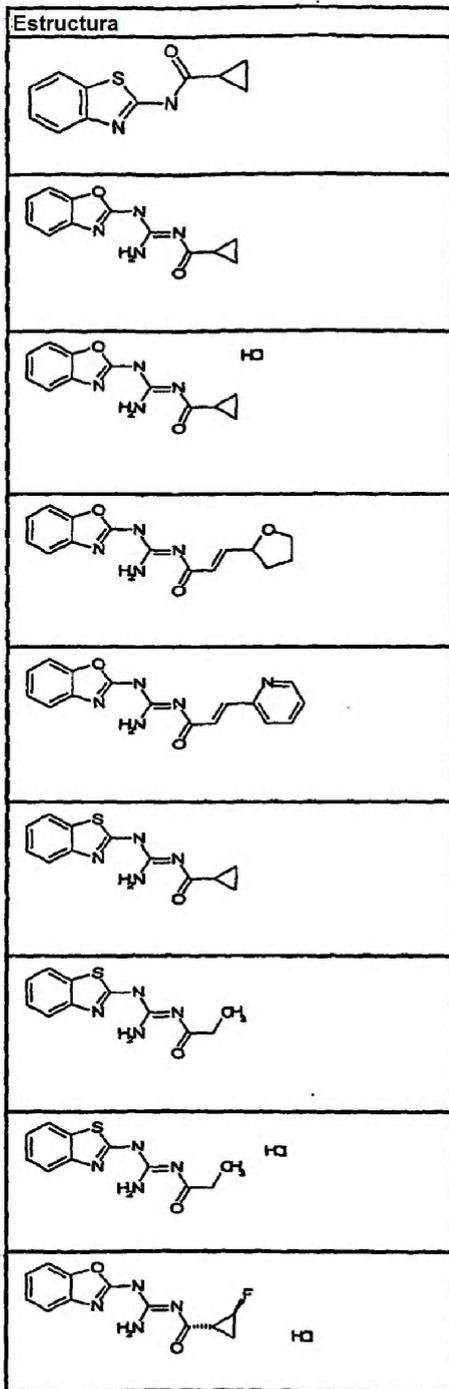


FIG. 1

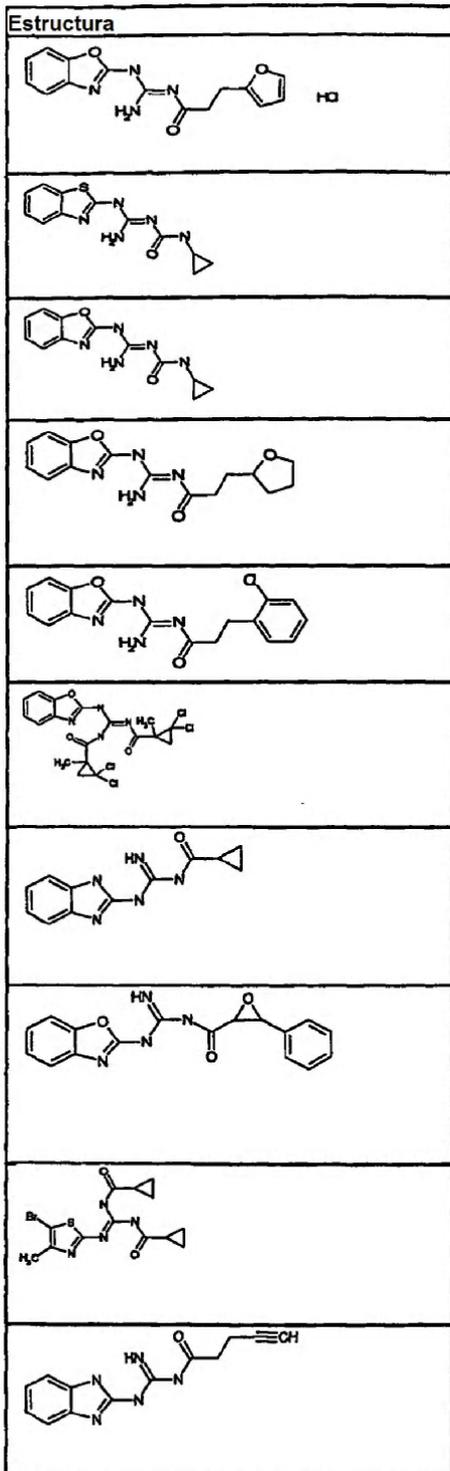


FIG. 1

7/34

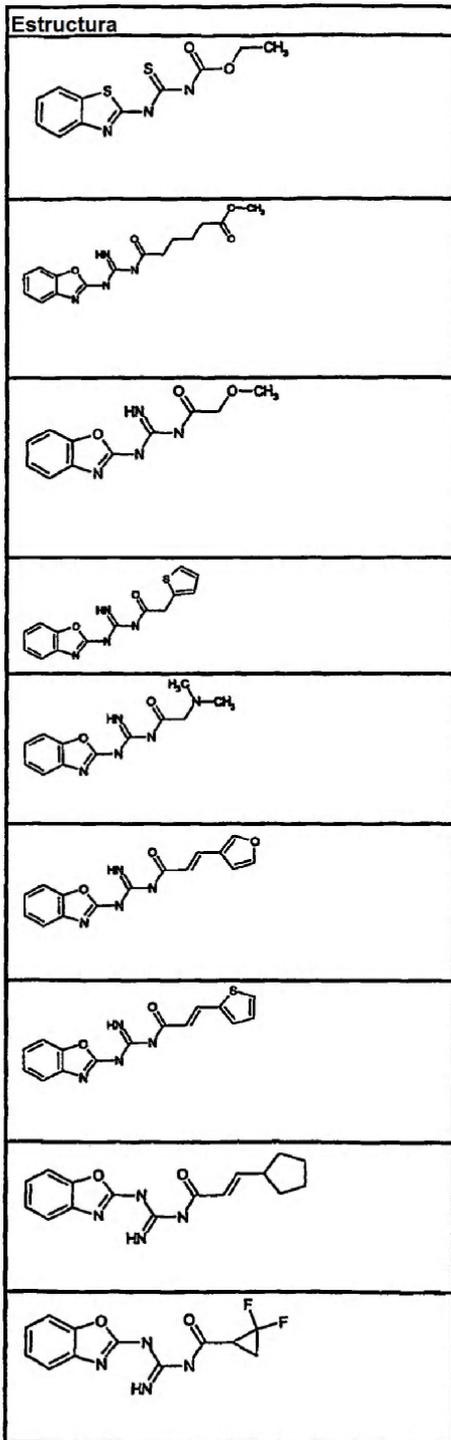


FIG. 1

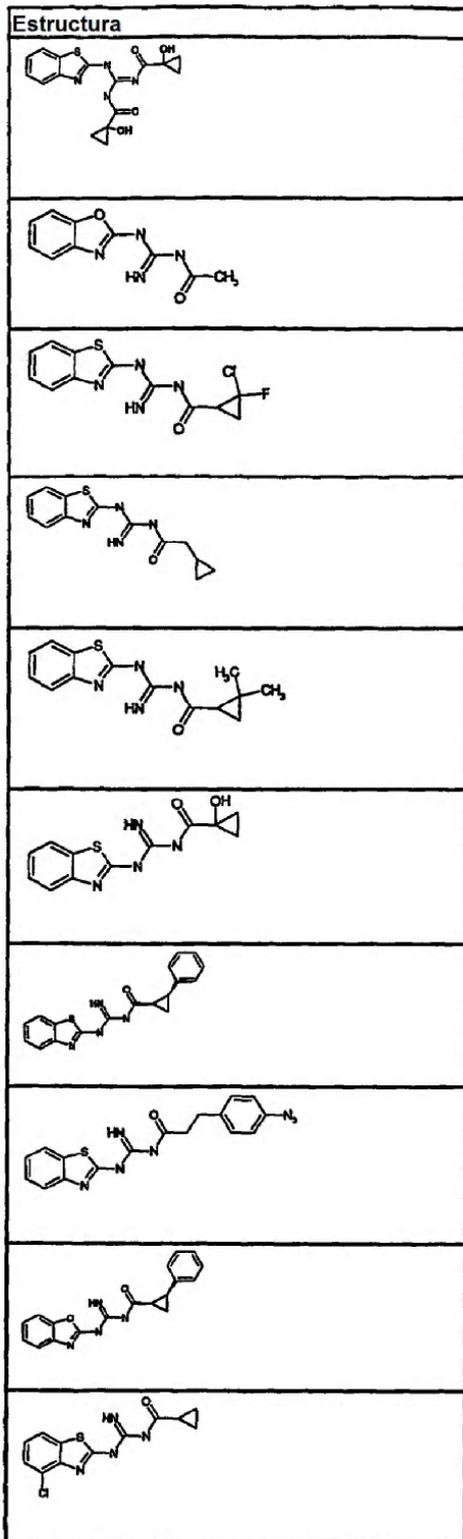


FIG. 1

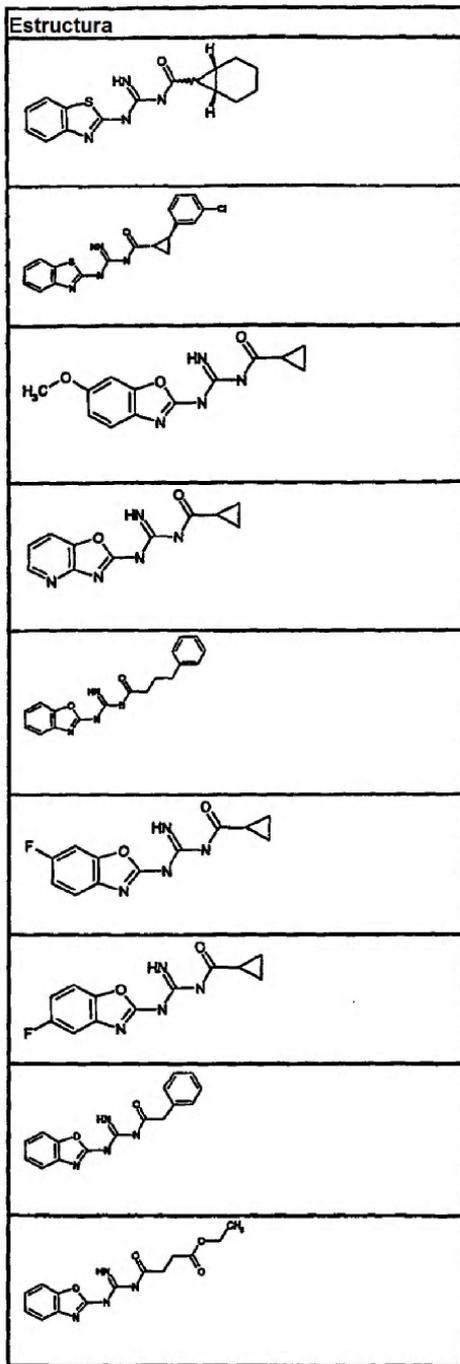


FIG. 1

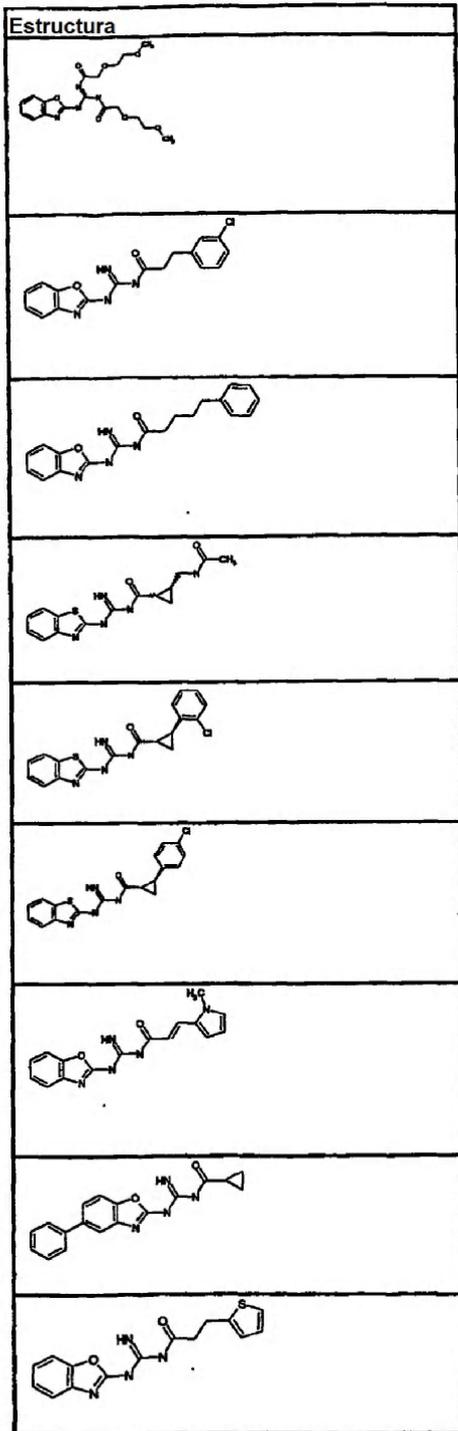


FIG. 1

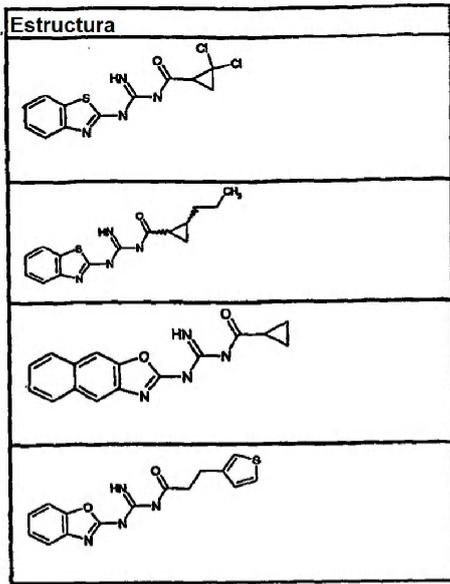


FIG. 1

12/34

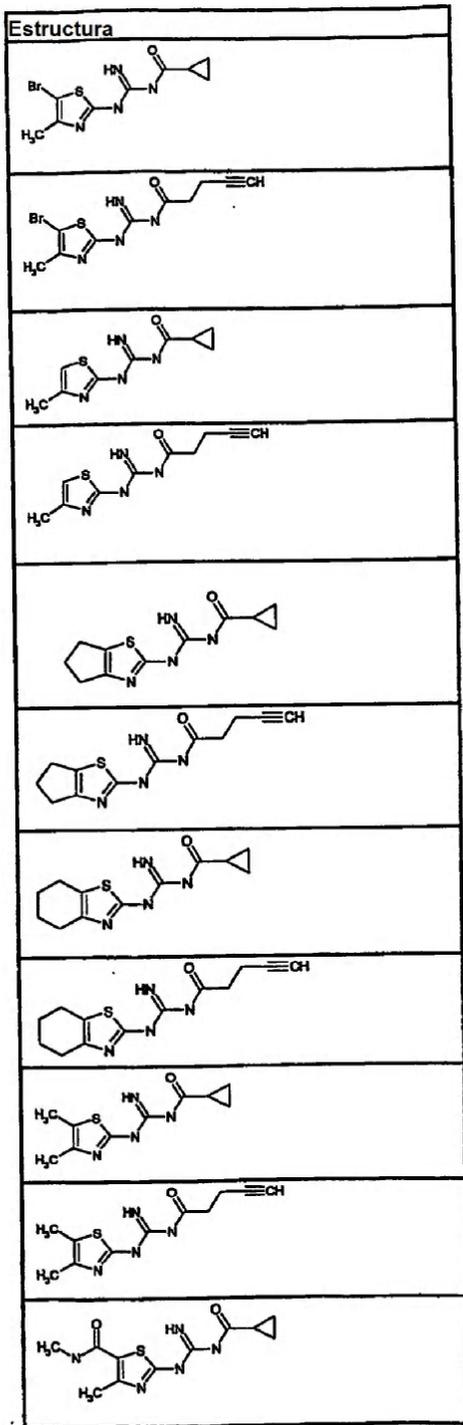


FIG. 2

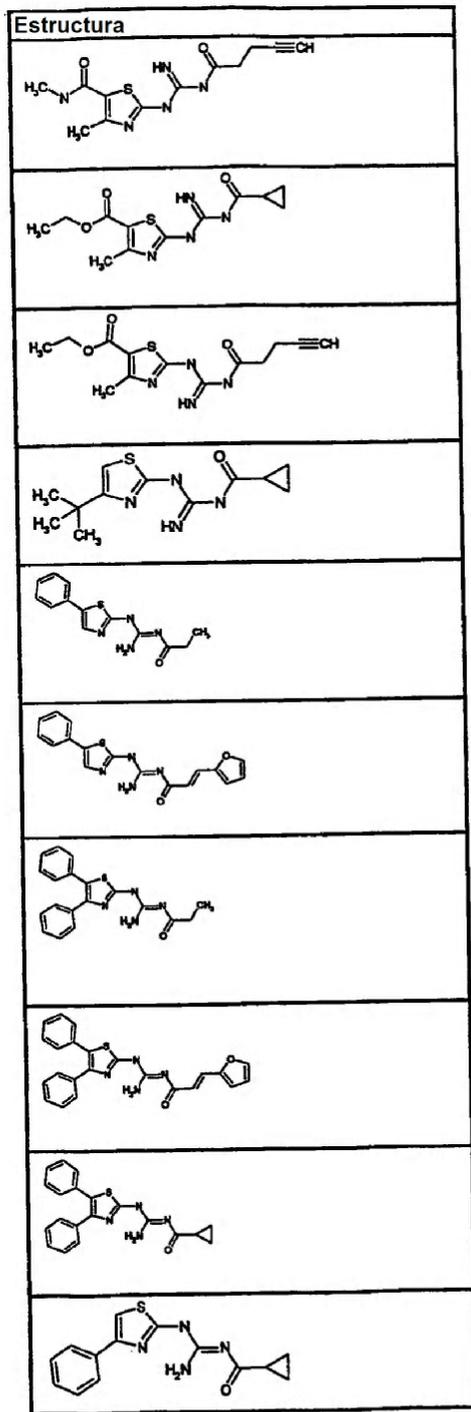


FIG. 2

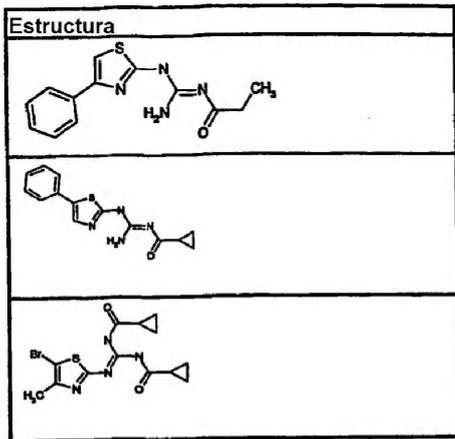


FIG. 2

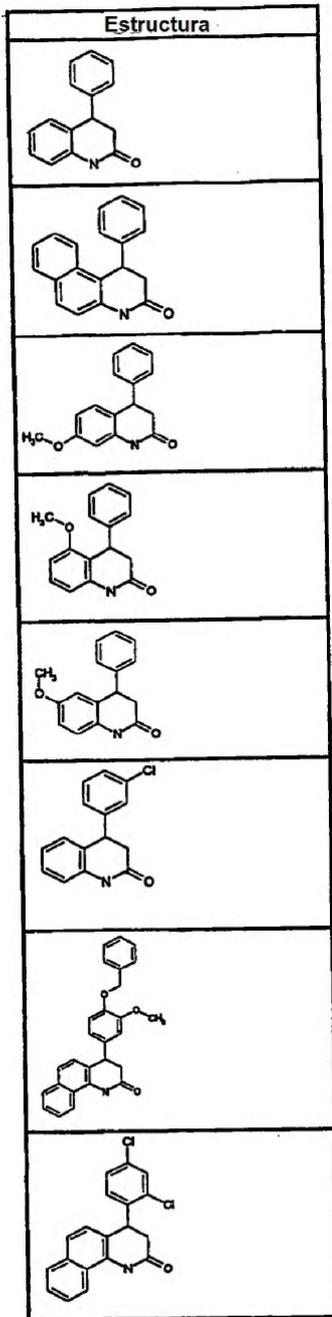


FIG. 3

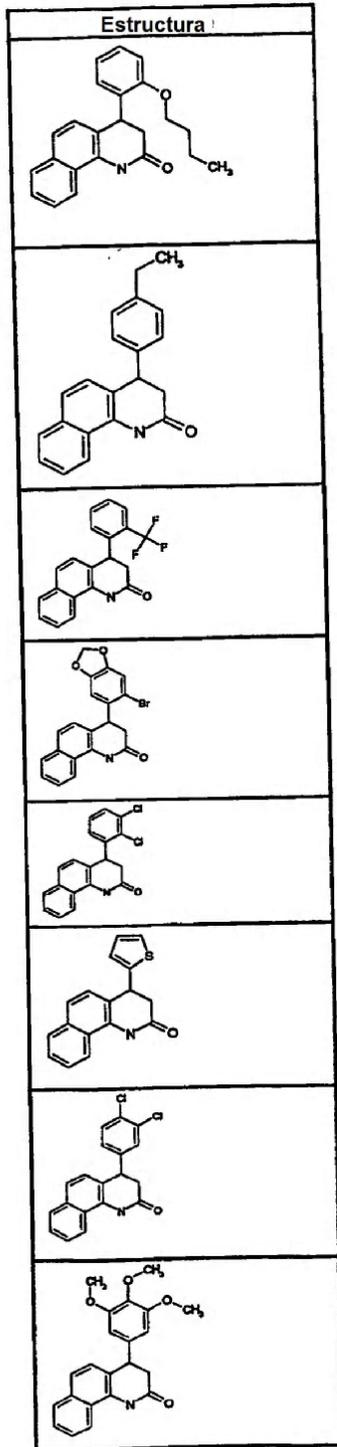


FIG. 3

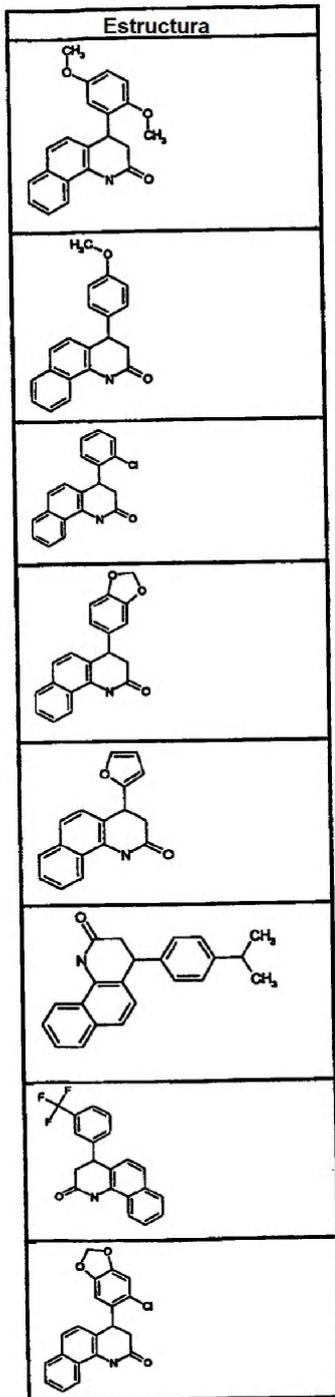


FIG. 3

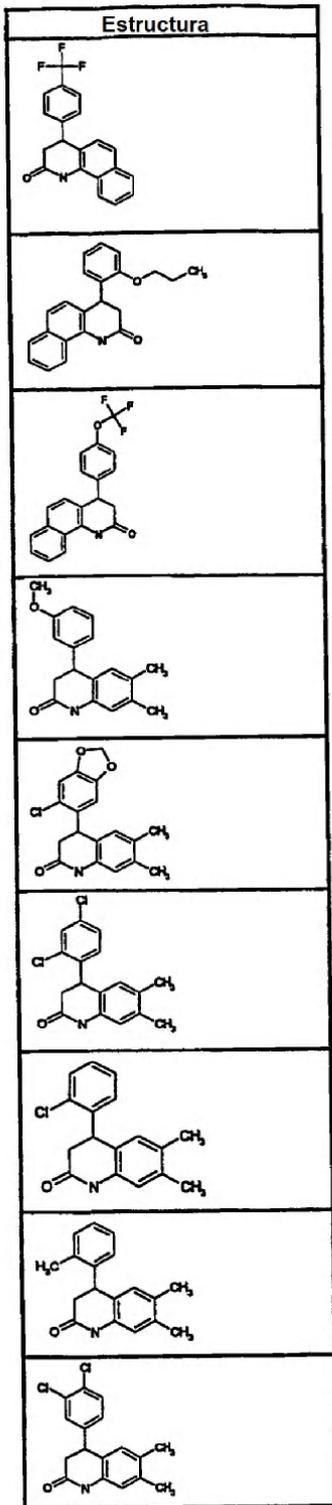


FIG. 3

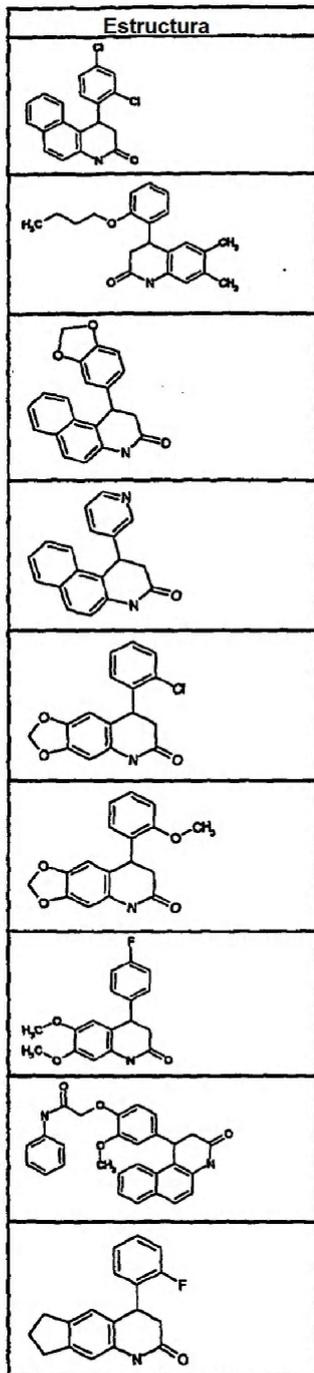


FIG. 3

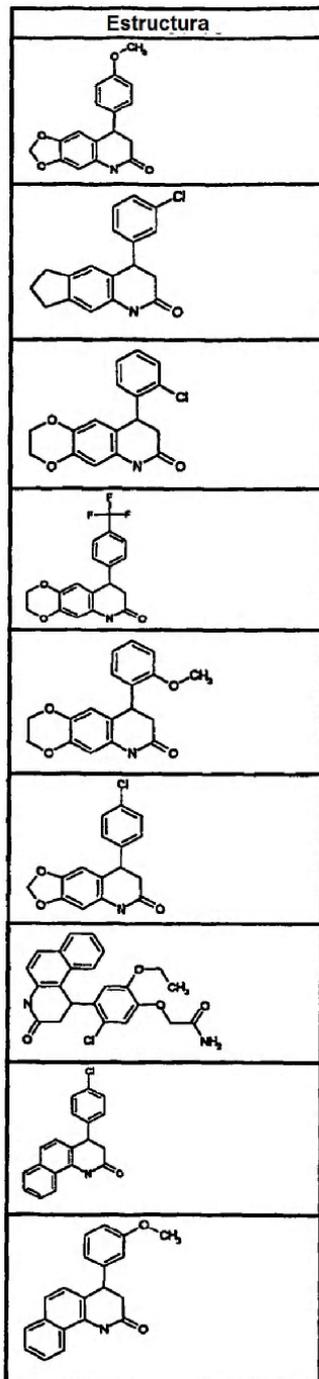


FIG. 3

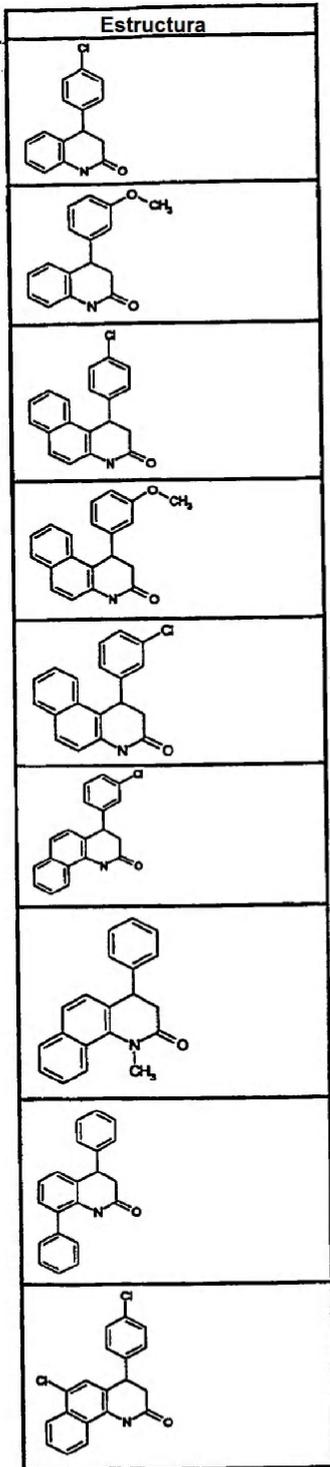


FIG. 3

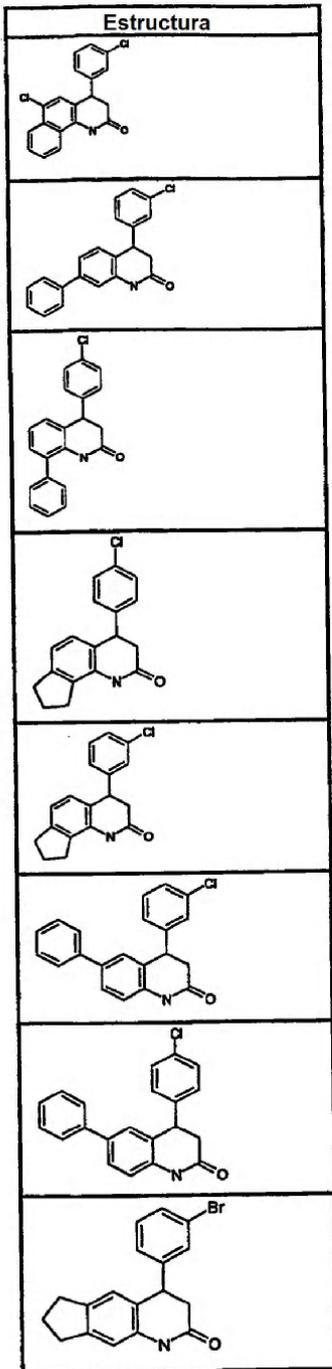


FIG. 3

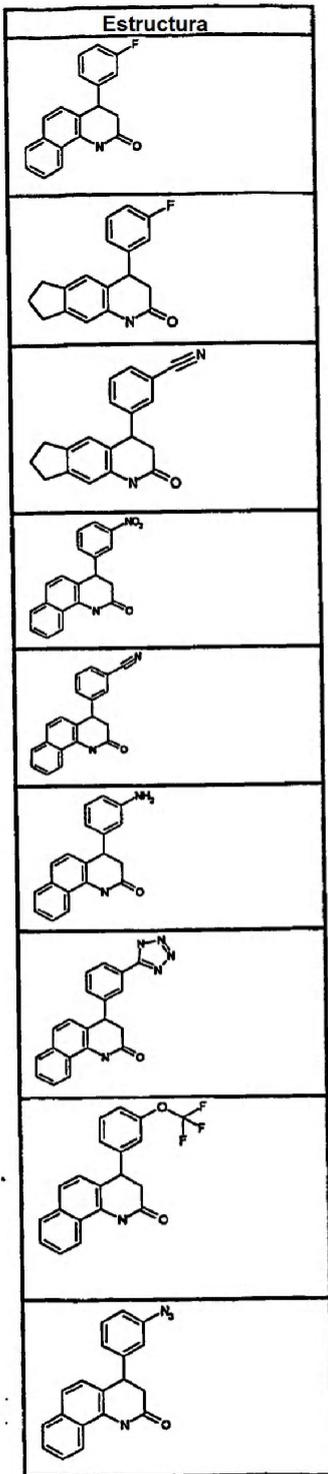


FIG. 3

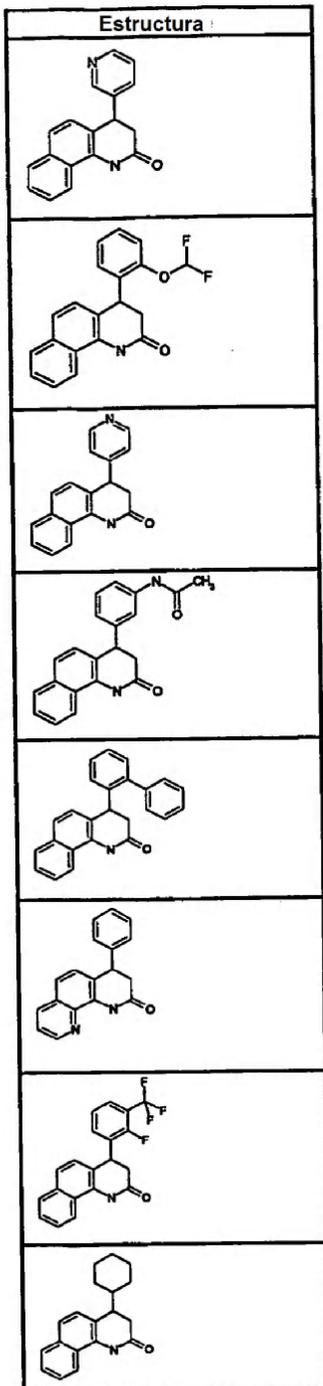


FIG. 3

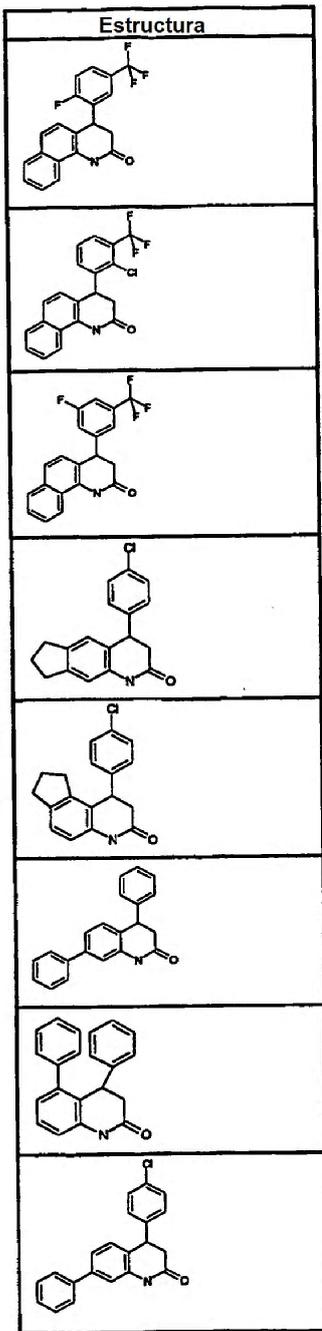


FIG. 3

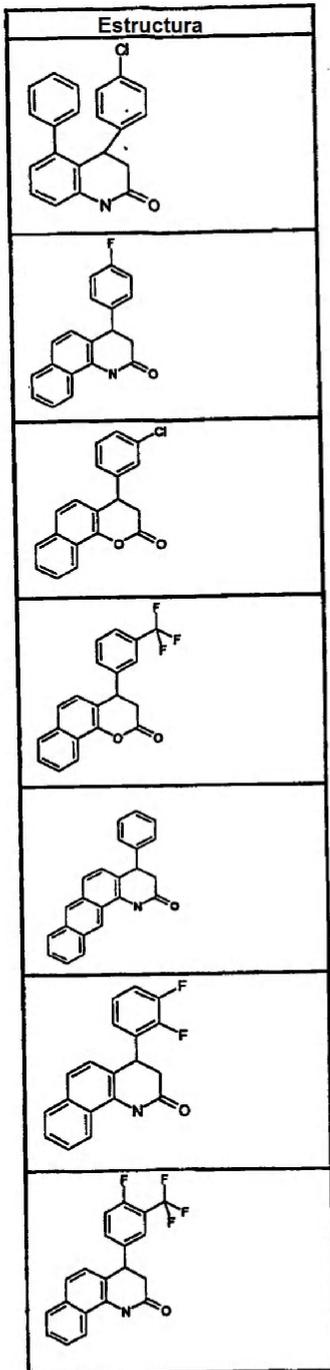


FIG. 3

27/34

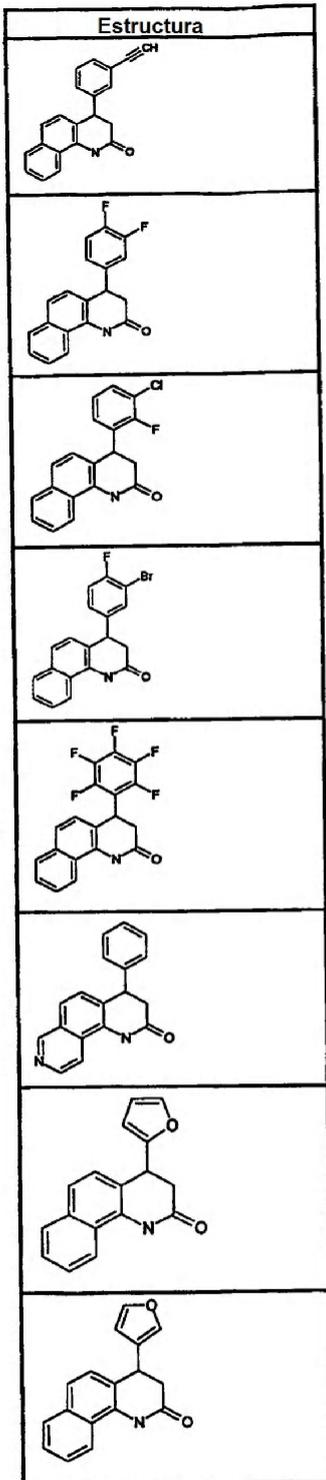


FIG. 3

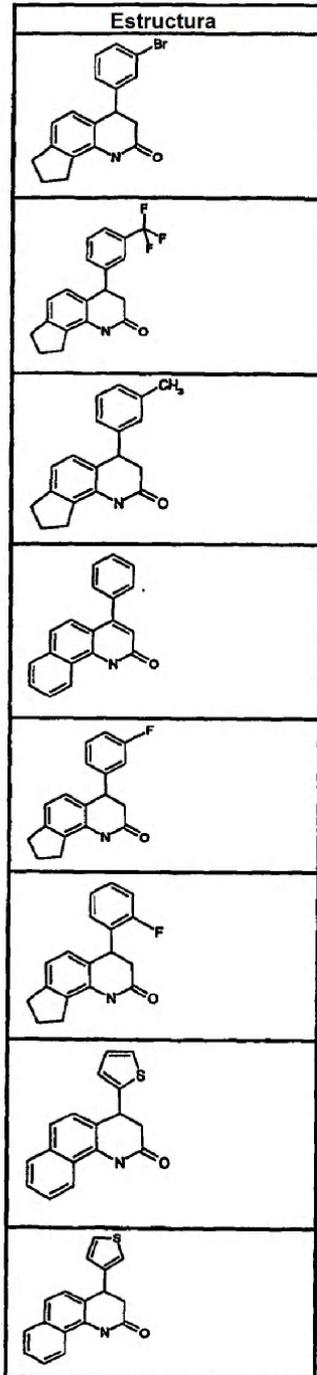


FIG. 3

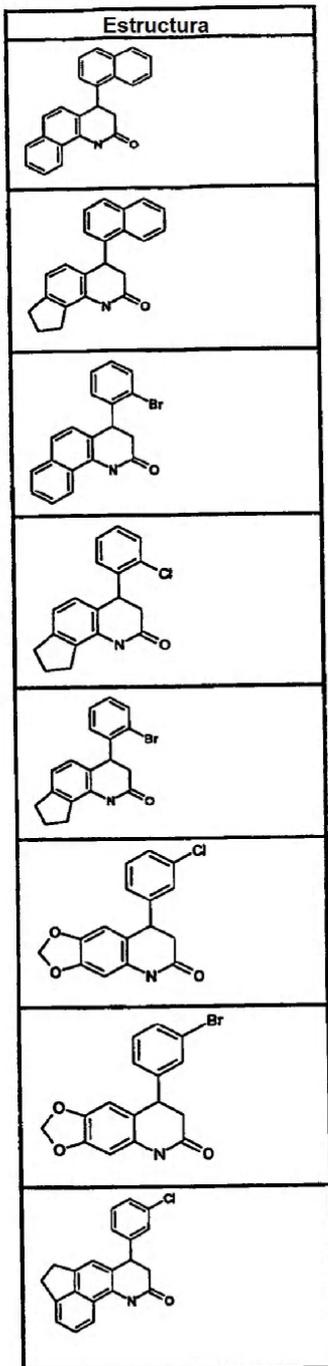


FIG. 3

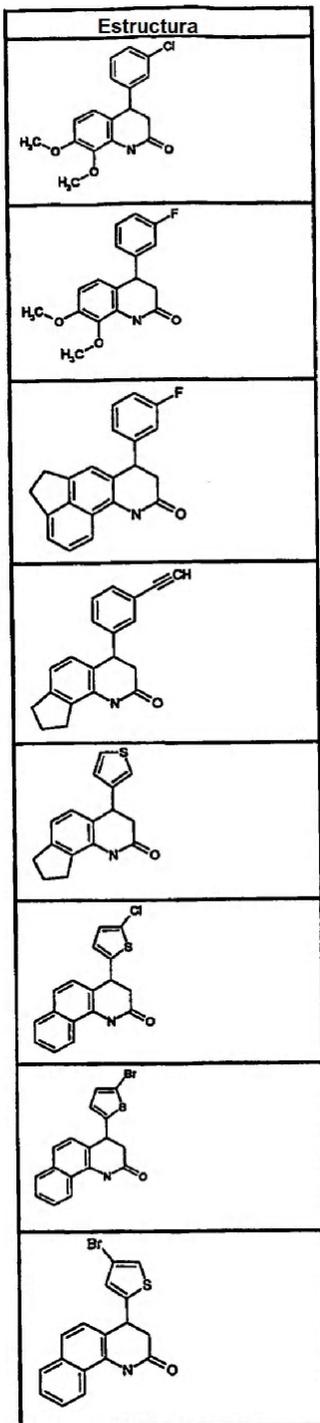


FIG. 3

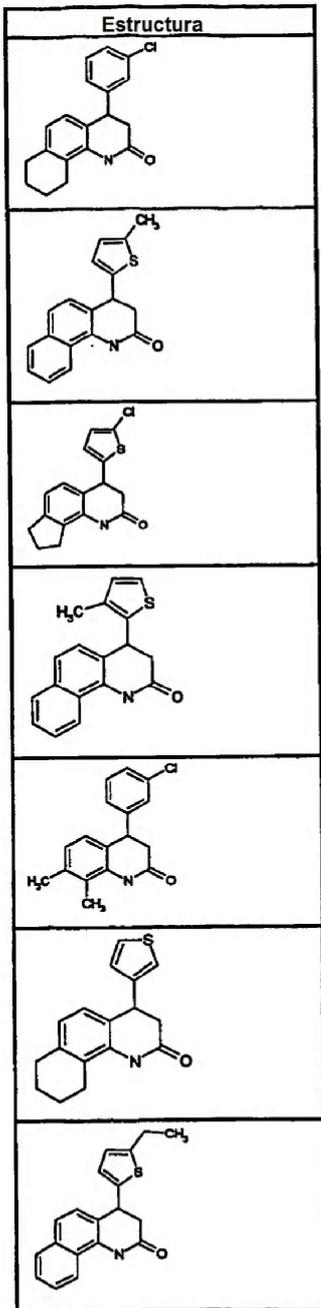


FIG. 3

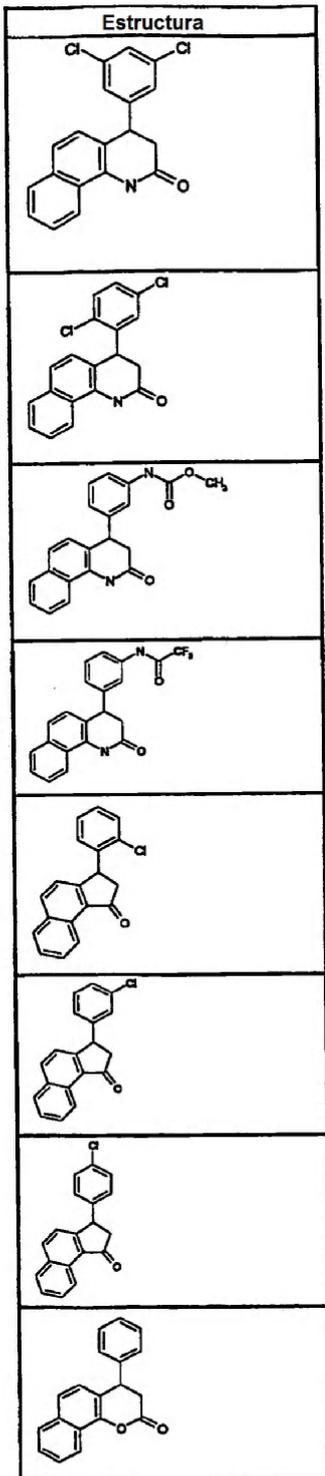


FIG. 3

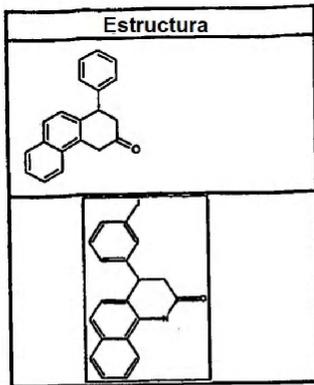


FIG. 3

34/34