

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 795**

51 Int. Cl.:

A61K 36/906 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

C07D 207/04 (2006.01)

C07C 217/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10762322 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2416795**

54 Título: **Inhibidores del deterioro cognitivo**

30 Prioridad:

26.02.2010 US 308667 P

09.04.2009 US 167984 P

01.03.2010 US 309091 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2015

73 Titular/es:

COGNITION THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

2043 Sidney Street, Suite 261

Pittsburgh, PA 15203, US

72 Inventor/es:

RISHTON, GILBERT M. y

CATALANO, SUSAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

ES 2 545 795 T3

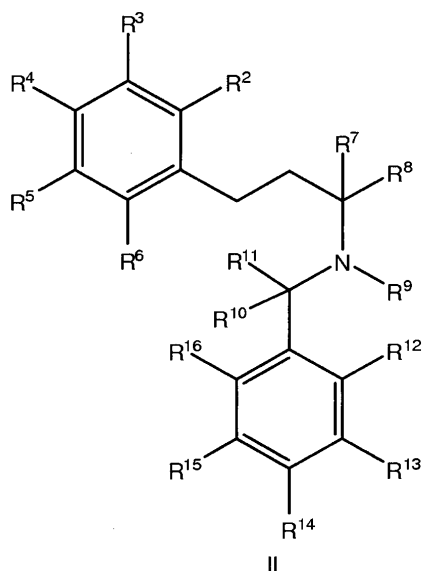
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Inhibidores del deterioro cognitivo

COMPENDIO

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula II:



5

o sales farmacéuticamente aceptables, en donde los miembros constituyentes se proporcionan a continuación.

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención proporciona, además, métodos para inhibir, tratar y/o reducir el deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer con un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona, además, métodos para inhibir, tratar o reducir el deterioro cognitivo con un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 La presente invención proporciona, además, métodos para inhibir, tratar o reducir uno o más de la producción de amiloide, el ensamblaje de amiloide, la agregación amiloide, la unión a amiloide (a las células en el cerebro, tales como células neuronales), la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas y la deposición de amiloides (en las células en el cerebro tales como células neuronales) con un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona, además, compuestos de Fórmula II o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia.

20 La presente invención proporciona, además, el uso de compuestos de Fórmula II o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación/preparación de un medicamento para uso en terapia.

25 En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para la preparación de compuestos útiles para inhibir, tratar o reducir el deterioro cognitivo. En un método denominado "acondicionamiento químico", determinados compuestos de la presente invención se derivan de compuestos de origen natural tales como los encontrados en plantas medicinales tal como el jengibre. El proceso de acondicionamiento químico descrito en esta memoria es aplicable a una gran diversidad de extractos biológicos y puede utilizarse para crear una variedad de compuestos para el rastreo de posibles nuevos fármacos candidatos. Además, en general, los compuestos derivados del proceso de acondicionamiento químico son candidatos químicamente estables y estructuralmente diversos, y buenos candidatos

para su uso en el rastreo de fármacos para la actividad farmacéutica. En algunas formas de realización, se proporcionan compuestos derivados de aceite de jengibre. De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos derivados de aceite de jengibre mediante el proceso de acondicionamiento químico descrito en esta memoria. En otra realización, la invención proporciona un método de preparar una variedad de compuestos químicos a partir de aceite de jengibre.

En algunas realizaciones, los compuestos de presente invención inhiben, tratan o reducen (parcialmente inhiben) la unión del amiloide (incluyendo oligómeros de Abeta) a las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro) y son útiles para la inhibición, el tratamiento y la reducción del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, los compuestos de presente invención inhiben, tratan o reducen uno o más de la agregación amiloide, la unión a amiloide y la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de presente invención inhiben, tratan o reducen la agregación de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de presente invención inhiben, tratan o reducen la unión a amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de presente invención inhiben, tratan o reducen la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de presente invención inhiben, tratan o reducen la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas. En algunas realizaciones, los compuestos muestran actividad en un ensayo de beta-secretasa y son potencialmente útiles para la inhibición, el tratamiento y la reducción del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el derivado de aceite de jengibre es un compuesto en forma purificada y aislada (por ejemplo, con una pureza mayor que 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% en peso). Los compuestos y métodos descritos en esta memoria pueden utilizarse para tratar uno o más síntomas de deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer tales como pérdida de memoria, confusión, deterioro del juicio, cambios de personalidad, desorientación y pérdida de habilidades lingüísticas. Además, los compuestos y métodos descritos en esta memoria pueden ser útiles para inhibir, tratar y/o reducir el deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer mediante la restauración de la potenciación a largo plazo, y/o para inhibir, tratar o reducir una o ambas de la neurodegeneración y amiloidosis general, más específicamente, mediante la inhibición, el tratamiento o la reducción de uno o más de la producción de amiloide, el ensamblaje de amiloide, la agregación amiloide, amiloide de unión y la deposición de amiloide.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra los resultados de un ensayo de MTT en presencia y ausencia de un producto procesado de la proteína precursora amiloide.

La Figura 2 muestra la inhibición de producto procesado de efecto tráfico por la membrana mediado por la proteína precursora amiloide por el Ejemplo de Compuesto 2.

La Figura 3 muestra Ejemplo de Compuesto 2 que inhibe los efectos de pérdida de la memoria de un producto procesado de la proteína precursora amiloide.

La Figura 4 muestra Ejemplo de Compuesto 2 que inhibe los efectos de tráfico de membrana de los conjuntos de Abeta aislados de pacientes con AD (enfermedad de Alzheimer).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El deterioro cognitivo tal como pérdida de memoria, confusión, alteraciones del juicio, cambios de personalidad, desorientación y pérdida de habilidades de lenguaje se produce, en mayor o menor grado, en gran parte de la población a medida que envejece. La forma más común, grave e irreversible de deterioro cognitivo es la enfermedad de Alzheimer que, en la actualidad, es siempre fatal.

Se piensa que los síntomas de deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer se derivan de la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, que se piensa que contribuyen en la degradación de las neuronas (células nerviosas) en el cerebro y la subsiguiente aparición de los síntomas. Amiloide es un término general para fragmentos de proteínas que el cuerpo produce normalmente. Beta-amiloide es un fragmento de una proteína que se cortó de otra proteína denominada proteína precursora de amiloide (APP). En un cerebro sano, fragmentos de la proteína beta-amiloide se descomponen y eliminan. En individuos con la enfermedad de Alzheimer y otras formas de deterioro cognitivo, los fragmentos se acumulan para formar placas duras e insolubles. Los ovillos neurofibrilares son fibras retorcidas insolubles que se encuentran dentro de las células del cerebro. La proteína contenida en los ovillos neurofibrilares, es decir, la proteína tau, forma un microtúbulo, el cual ayuda a transportar los nutrientes y otras sustancias importantes de una parte de la célula nerviosa a otra. En la enfermedad de Alzheimer la proteína tau es anormal y las estructuras de los microtúbulos se colapsan.

Beta-secretasa es la enzima en el cerebro humano responsable de la producción de beta-amiloide, la sustancia patógena responsable de la formación de placas y ovillos cerebrales en el cerebro enfermo de Alzheimer. También

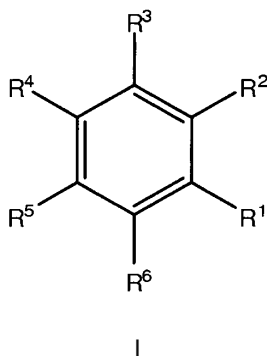
se piensa que la beta-amiloide y sus oligómeros (oligómeros de beta-amiloide u oligómeros de Abeta) son los responsables de un deterioro cognitivo temprano en el cerebro enfermo de pre-Alzheimer. Se espera que la inhibición de la beta-secretasa para disminuir la carga de beta-amiloide en el cerebro y, por lo tanto, ralentizar el deterioro cognitivo, bloquee la formación de oligómeros de amiloide, la producción de placas y ovillos, detenga la neurodegeneración y potencialmente trate el deterioro cognitivo leve y formas más graves de deterioro cognitivo tal como la enfermedad de Alzheimer.

Los gingeroles son una serie de pequeñas moléculas naturales aisladas del jengibre, *Zingiber officinale*, y se clasifican de acuerdo con su longitud de cadena de alquilo, p. ej., [6]-gingerol, [8]-gingerol. Los gingeroles son conocidos por ser relativamente inestables en condiciones tanto químicas como biológicas, formando sustancias inactivas. Por ejemplo, la función beta-hidroxycarbonilo de los gingeroles es vulnerable a la oxidación o deshidratación para formar productos inactivos, y los gingeroles son particularmente propensos a una rápida deshidratación en condiciones ácidas, de manera que incluso la sustancia pura es difícil de almacenar durante largos períodos. En consecuencia, la simple dosificación oral de los gingeroles para una acción medicinal podría no ser posible debido al entorno ácido del estómago y el tracto intestinal superior. Además, también es probable que la inestabilidad química y biológica sea un grave problema para las dosis intravenosas. Por consiguiente, existe una fuerte necesidad de descubrir inhibidores del deterioro cognitivo y, en particular, compuestos que sean útiles en el tratamiento y la reducción del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer, mediante métodos tales como la inhibición de amiloide (incluyendo oligómeros de Abeta), la producción de amiloide (incluyendo oligómeros de Abeta) la agregación y/o la deposición (es decir, formación de placas) de amiloide (incluyendo oligómeros de Abeta), la inhibición de la neurodegeneración y/o la restauración de la potenciación a largo plazo y/o la inhibición de la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas. También hay una necesidad de inhibidores del deterioro cognitivo que sean química y biológicamente estables.

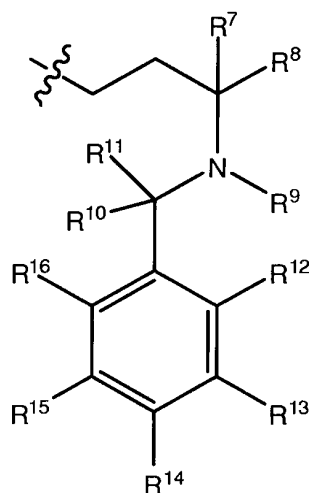
Las plantas han atraído relativamente poca atención como recursos potencialmente valiosos para el descubrimiento de fármacos en la zona del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. No se utiliza generalmente el uso de extractos vegetales para producir derivados no naturales de compuestos de interés medicinal. Por consiguiente, existe también una necesidad de un método para producir compuestos de interés medicinal a partir de extractos vegetales y extractos de otras fuentes biológicas. En particular, también hay una necesidad de producir e identificar compuestos derivados de extractos vegetales que sean útiles en el tratamiento y la reducción del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos, composiciones y métodos descritos en esta memoria están dirigidos a estas necesidades y otros fines.

Realizaciones de la presente invención proporcionan, entre otros, compuestos de Fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:
 R^1 es (A1):



(A1)

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), NH (cicloalquilo C_{3-7}), N (alquilo C_{1-4})₂, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), SH, S(alquilo C_{1-6}), $C(O)OR^a$, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$;

R^7 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^8 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^9 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{11} es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), NH (cicloalquilo C_{3-7}), N (alquilo C_{1-4})₂, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), SH, S(alquilo C_{1-6}), $C(O)OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada uno de los R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

cada uno de los R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

cada uno de los R^{a1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo

- y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 5 cada uno de los R^{b1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 10 R^{c1} y R^{d2} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 15 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.
- 20
- 25

En algunas realizaciones, cuando R¹ es un resto de (A1), entonces al menos dos de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan, cada uno independientemente, entre OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cuando R¹ es un resto de (A1), entonces al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es distinto de H.

- 30 En algunas realizaciones, dos de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada uno de los restos R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H.

- En algunas realizaciones, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(cicloalquilo C₃₋₇), N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄), SH, S(alquilo C₁₋₆), C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) y C(O)NH(alquilo C₁₋₄).
- 35

En algunas realizaciones, uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es OH; y uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es OH, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada uno del resto de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H.

- En algunas realizaciones, uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es OH; y uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃. (En algunas realizaciones adicionales, cada uno del resto de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H). En algunas realizaciones adicionales, uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es OH; y uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es metoxi o trihalometoxi (En algunas realizaciones adicionales, cada uno del resto de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H). Todavía en realizaciones adicionales, uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es OH; y uno de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es metoxi (En algunas realizaciones adicionales, cada uno del resto de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H).
- 40

- En algunas realizaciones, R⁴ es OH; y R⁵ es metoxi. En algunas realizaciones adicionales, R⁴ es OH; R⁵ es metoxi; y R², R³ y R⁶ son cada uno H.
- 45

En algunas realizaciones, R⁷ es H o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones adicionales, R⁷ es H o alquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones, R⁷ es alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones adicionales, R⁷ es metilo o etilo. Todavía en otras realizaciones, R⁷ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁷ es H.

- En algunas realizaciones, R⁸ es alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones adicionales, R⁸ es alquilo C₁₋₃. En todavía otras realizaciones, R⁸ es metilo.
- 50

En algunas realizaciones, R^9 es H o alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones adicionales, R^9 es H o alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, R^9 es H.

En algunas realizaciones, R^9 es alquilo C_{1-3} .

5 En algunas realizaciones, R^{10} es H o alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones adicionales, R^{10} es H o alquilo C_{1-3} . En todavía otras realizaciones, R^{10} es H. En otras realizaciones, R^{10} es alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, R^{11} es H o alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones adicionales, R^{11} es H o alquilo C_{1-3} . Todavía en otras realizaciones, R^{11} es H. En otras realizaciones, R^{11} es alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es distinto de H.

10 En algunas realizaciones, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona cada uno, independientemente, entre H, OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), NH (cicloalquilo C_{3-7}), N (alquilo $C_{1-4})_2$, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), SH, S(alquilo C_{1-6}), $C(O)OH$, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) y $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}).

En algunas realizaciones, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona cada uno, independientemente, entre H, halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) y $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}).

15 En algunas realizaciones, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona entre halo, CN, NO_2 , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) y $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}).

20 En algunas realizaciones, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona entre halo y haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones adicionales, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona entre halo y haloalquilo C_{1-6} , y cada uno del resto de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es H. Todavía en realizaciones adicionales, uno o dos de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona entre halo y haloalquilo C_{1-6} , y cada uno del resto de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es H. Todavía en realizaciones adicionales, uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona entre halo y haloalquilo C_{1-6} , y cada uno del resto es R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es H.

25 En algunas realizaciones, R^{14} es halo o haloalquilo C_{1-6} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H). En algunas realizaciones adicionales, R^{14} es halo o haloalquilo C_{1-3} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H). Todavía en realizaciones adicionales, R^{14} es halo o haloalquilo C_1 (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H).

En algunas realizaciones adicionales, R^{14} es halo (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H) En algunas realizaciones, R^{14} es Cl o F. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es F.

30 En algunas realizaciones, R^{14} es haloalquilo C_{1-6} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H). En algunas realizaciones adicionales, R^{14} es haloalquilo C_{1-3} . Todavía en realizaciones adicionales, R^{14} es haloalquilo C_1 . Todavía en otras realizaciones, R^{14} es CF_3 .

35 En algunas realizaciones, R^{15} es halo o haloalquilo C_{1-6} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{16} es H). En algunas realizaciones adicionales, R^{15} es halo o haloalquilo C_{1-3} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{16} es H). Todavía en realizaciones adicionales, R^{15} es halo o haloalquilo C_1 (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{16} es H).

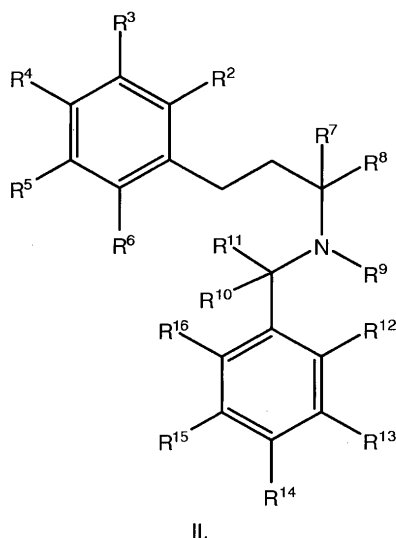
En algunas realizaciones, R^{15} es halo. En algunas realizaciones, R^{15} es Cl o F. En algunas realizaciones, R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{15} es F.

40 En algunas realizaciones, R^{15} es haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones adicionales, R^{15} es haloalquilo C_{1-3} . Todavía en realizaciones adicionales, R^{15} es haloalquilo C_1 . Todavía en realizaciones adicionales, R^{15} es CF_3 .

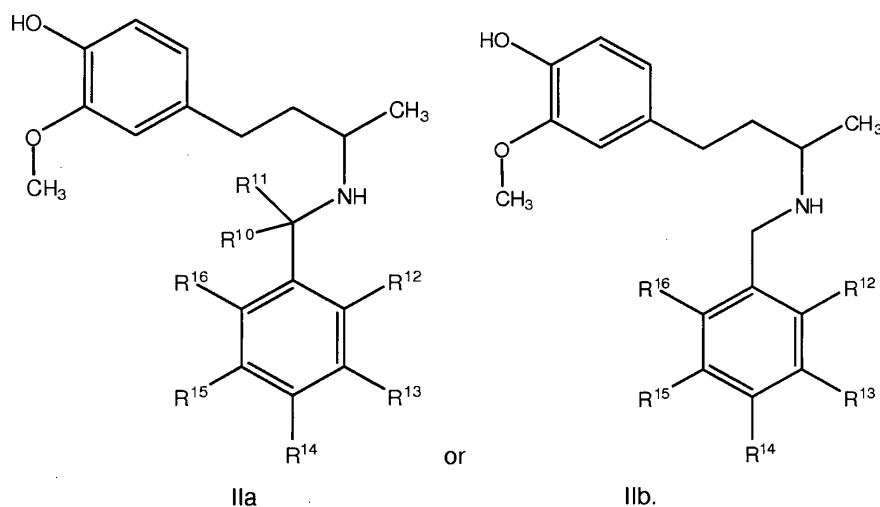
En algunas realizaciones, R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente halo o haloalquilo C_{1-3} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} y R^{16} es H). En algunas realizaciones adicionales, R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente halo o haloalquilo C_1 .

En algunas realizaciones, R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente halo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II:



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula IIa o IIb:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de fórmula IIa. En algunas realizaciones adicionales, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan, cada uno independientemente, entre H y alquilo C₁₋₃. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan, cada uno independientemente, entre H y metilo. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ y el otro es H. En algunas realizaciones adicionales, uno de R¹⁰ y R¹¹ es alquilo C₁₋₃. Todavía en realizaciones adicionales, uno de R¹⁰ y R¹¹ es metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ambos de R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan de alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones adicionales, tanto R¹⁰ como R¹¹ son metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halo, CN, NO₂,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(cicloalquilo C₃₋₇), N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄), SH, S(alquilo C₁₋₆), C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) y C(O)NH(alquilo C₁₋₄).

5 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) y C(O)NH(alquilo C₁₋₄).

10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇. En algunas realizaciones adicionales, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. Todavía en realizaciones adicionales, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

15 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de halo y haloalquilo C₁₋₆, y cada uno del resto de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es H. En algunas realizaciones adicionales, uno o dos de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan de halo y haloalquilo C₁₋₆, y cada uno del resto de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es H. Todavía en realizaciones adicionales, uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de halo y haloalquilo C₁₋₆, y cada uno del resto de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de halo, CN, NO₂, haloalquilo C₁₋₆, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄) y C(O)NH(alquilo C₁₋₄).

20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de halo y haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de halo y haloalquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones adicionales, al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona de halo y haloalquilo C₁.

25 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁴ es halo o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones adicionales, R¹⁴ es halo o haloalquilo C₁₋₃. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁴ es halo o haloalquilo C₁.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁴ es halo (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es H.). En algunas realizaciones, R¹⁴ es Cl o F. En algunas realizaciones, R¹⁴ es Cl. En algunas realizaciones, R¹⁴ es F.

30 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R¹⁴ es haloalquilo C₁₋₆ (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es H.). En algunas realizaciones adicionales, R¹⁴ es haloalquilo C₁₋₃. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁴ es haloalquilo C₁. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁴ es CF₃.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁴ es halo o haloalquilo C₁₋₆ y cada uno de R¹², R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es H.

35 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁵ es halo o haloalquilo C₁₋₆ (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁶ es H.). En algunas realizaciones adicionales, R¹⁵ es halo o haloalquilo C₁₋₃. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁵ es halo o haloalquilo C₁.

40 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁵ es halo. En algunas realizaciones, R¹⁵ es Cl o F. En algunas realizaciones, R¹⁵ es Cl. En algunas realizaciones, R¹⁵ es F.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁵ es haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones adicionales, R¹⁵ es haloalquilo C₁₋₃. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁵ es haloalquilo C₁. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁵ es CF₃.

45 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹⁴ y R¹⁵ son, cada uno independientemente, halo o haloalquilo C₁₋₃ (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R¹², R¹³ y R¹⁶ es H.). En algunas realizaciones adicionales, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente halo o haloalquilo C₁. Todavía en realizaciones adicionales, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente halo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de Fórmula IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, de H, OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), NH (cicloalquilo C_{3-7}), N (alquilo $C_{1-4})_2$, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), SH, S(alquilo C_{1-6}), $C(O)OH$, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) y $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}).
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) y $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}).
- 10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} . En algunas realizaciones adicionales, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, CN, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} . Todavía en realizaciones adicionales, R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, de H, halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .
- 15 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de halo y haloalquilo C_{1-6} , y cada uno del resto de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es H. En algunas realizaciones adicionales, uno o dos de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan de halo y haloalquilo C_{1-6} , y cada uno del resto de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es H. Todavía en realizaciones adicionales, uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de halo y haloalquilo C_{1-6} , y cada uno del resto de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} es H.
- 20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de halo, CN, NO_2 , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}) y $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}).
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de halo y haloalquilo C_{1-6} .
- 25 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de halo y haloalquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones adicionales, al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se selecciona de halo y haloalquilo C_1 .
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{14} es halo o haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones adicionales, R^{14} es halo o haloalquilo C_{1-3} . Todavía en realizaciones adicionales, R^{14} es halo o haloalquilo C_1 .
- 30 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{14} es halo (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H.). En algunas realizaciones, R^{14} es Cl o F. En algunas realizaciones, R^{14} es Cl. En algunas realizaciones, R^{14} es F.
- 35 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb, R^{14} es haloalquilo C_{1-6} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H). En algunas realizaciones adicionales, R^{14} es haloalquilo C_{1-3} . Todavía en realizaciones adicionales, R^{14} es haloalquilo C_1 . Todavía en realizaciones adicionales, R^{14} es CF_3 .
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{14} es halo o haloalquilo C_{1-6} y cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{15} y R^{16} es H.
- 40 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{15} es halo o haloalquilo C_{1-6} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{16} es H). En algunas realizaciones adicionales, R^{15} es halo o haloalquilo C_{1-3} . Todavía en realizaciones adicionales, R^{15} es halo o haloalquilo C_1 .
- En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{15} es halo. En algunas realizaciones, R^{15} es Cl o F. En algunas realizaciones, R^{15} es Cl. En algunas realizaciones, R^{15} es F.
- 45 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{15} es haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones adicionales, R^{15} es haloalquilo C_{1-3} . Todavía en realizaciones adicionales, R^{15} es haloalquilo C_1 . Todavía en realizaciones adicionales, R^{15} es CF_3 .

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIb o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R^{14} y R^{15} son, cada uno independientemente, halo o haloalquilo C_{1-3} (En algunas realizaciones adicionales, cada uno de R^{12} , R^{13} y R^{16} es H). En algunas realizaciones adicionales, R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente halo o haloalquilo C_1 . Todavía en realizaciones adicionales, R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente halo.

- 5 En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de compuestos de la invención se describen en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que realizaciones de la invención incluyan todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de estos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6} " pretende específicamente describir individualmente metilo (alquilo C_1), etilo (alquilo C_2), alquilo C_3 , alquilo C_4 , alquilo C_5 y alquilo C_6 .
- 10 Para compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada una de las variables puede ser un resto diferente seleccionado del grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, en los casos en los que se describe que una estructura tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, entonces los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados del grupo de Markush definido para R.
- 15 La expresión "n miembros", en donde n es un número entero típicamente describe el número de átomos formadores de anillo en un resto en que el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y tiofeno es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5 miembros.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "alquilo" pretende referirse a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo (Me), etilo (Et), propilo (p. ej., n-propilo e isopropilo), butilo (p. ej., n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (p. ej., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4 o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. El término "alquileno" se refiere a un grupo de unión alquilo divalente. Un ejemplo de alquileno es metileno (CH_2).

25 Tal como se utiliza en esta memoria, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares. El término "alquilenilo" se refiere a un grupo de unión alqueno divalente.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a etinilo, propinilo, y similares. El término "alquinilo" se refiere a un grupo de unión alquino divalente. Tal como se utiliza en esta memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 , CH_2CF_3 y similares.

35 Tal como se utiliza en esta memoria, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en esta memoria, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados que contienen hasta 20 átomos de carbono que forman el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados), así como sistemas de anillo espiro. Un grupo cicloalquilo puede contener de 3 a aproximadamente 15, de 3 a aproximadamente 10, de 3 a aproximadamente 8, de 3 a aproximadamente 6, de 4 a aproximadamente 6, de 3 a aproximadamente 5 o de 5 a aproximadamente 6 átomos de carbono que forman el anillo. Átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo derivados benzo o tienilo de pentano, penteno, hexano, y similares (p. ej., 2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo o 1H-inden-2(3H)-ona-1-ilo). Preferiblemente, "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados que contienen hasta 20 átomos de carbono que forman el anillo. Ejemplos de cicloalquilo incluyen preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, grupos "heteroarilo" se refieren a un heterociclo aromático que tiene hasta 20 átomos que forman el anillo y que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo (átomo que forma el anillo)

tales como azufre, oxígeno o nitrógeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene al menos uno o más átomos que forman el anillo heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre azufre, oxígeno y nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 átomos de carbono como átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

Tal como se utiliza en esta memoria, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que tienen hasta 20 átomos que forman el anillo, incluyendo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados, en donde uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Grupos heterocicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej., sistemas tanto condensados como espiro). Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, pirrolidin-2-ona-3-ilo y similares. Átomos de carbono que forman el anillo y heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Por ejemplo, un átomo de S que forma el anillo puede estar sustituido con 1 ó 2 oxo [es decir, forman un S(O) o S(O)₂]. Para otro ejemplo, un átomo de C que forma el anillo puede estar sustituido con oxo (es decir, forma carbonilo). También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo piridinilo, tiofenilo, ftalimidilo, naftalimidilo y derivados benzo de heterociclos tales como indoleno, isoindoleno, isoindolin-1-ona-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina-5-ilo, 5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-ona-5-ilo y 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona-3-ilo. Átomos de carbono que forman el anillo y heteroátomos del grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 triples enlaces.

Tal como se utiliza en esta memoria, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (p. ej., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃. Tal como se utiliza en esta memoria, "trihalometoxi" se refiere a un grupo metoxi que tiene tres sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos trihalometoxi incluyen, pero no se limitan a -OCF₃, -OCClF₂, -OCCl₃ y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, "arilalquilo" se refiere a un alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo heteroarilo, y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo C₁₋₆ sustituido con heterocicloalquilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "amino" se refiere a NH₂.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

Tal como se utiliza en esta memoria, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

Tal como se utiliza aquí, C (O) se refiere a C(=O).

Tal como se utiliza aquí, C(S) se refiere a C(=S).

Tal como se utiliza aquí, S(O) se refiere a S(=O).

Tal como se utiliza aquí, S(O)₂ se refiere a S(=O)₂.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye tanto los átomos y restos sustituidos como no sustituidos. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o resto designado puede estar reemplazado con una selección del grupo sustituyente indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o resto designado, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, CH₃) está opcionalmente sustituido, entonces 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden estar reemplazados por grupos sustituyentes.

Tal como se utiliza en esta memoria, "aproximadamente" en relación con un valor numérico significa que el valor numérico es aproximado y pequeñas variaciones no afectarían significativamente a la práctica de las realizaciones descritas. En los casos en los que se utilice una limitación numérica, a menos que se indique lo contrario por el contexto, "aproximadamente" significa que el valor numérico puede variar en $\pm 10\%$ y puede permanecer dentro del alcance de las realizaciones descritas.

Los compuestos descritos en las realizaciones en esta memoria pueden ser asimétricos (p. ej., que tienen uno o más estereocentros). Se pretenden todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica tal como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en esta memoria, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. En los casos en los que un compuesto capaz de estereoisomería o isomería geométrica se designa en su estructura o nombre sin referencia a configuraciones R/S o *cis/trans* específicas, se pretende que se contemplen todos estos isómeros.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un ejemplo de método incluye la recrystalización fraccionada utilizando un ácido de resolución quiral, que es un ácido ópticamente activo, formador de sales orgánicas. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canfosulfónicos ópticamente activos tales como ácido β -canfosulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (p. ej., formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina). Una composición de disolvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

Compuestos de realizaciones de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan de la permutación de un enlace sencillo por un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos, que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de amida-ácido imídico, pares de enamina-imina, y formas anulares, en donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o pueden estar estéricamente bloqueadas en una forma mediante sustitución apropiada.

Compuestos de realizaciones de la invención incluyen, además, hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

El término "compuesto", tal como se utiliza en esta memoria, quiere dar a entender que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar o presentar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (p. ej., hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

Los compuestos de realizaciones de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o compuestos finales. Isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados.

- 5 Por "sustancialmente aislado" se quiere dar a entender que el compuesto está separado al menos parcial o sustancialmente del entorno en el que se forma o se detecta. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. Una separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 99% en peso del compuesto de la invención, o una sal del mismo. Métodos para aislar los compuestos y sus sales son de rutina en la técnica.

- 10 Compuestos de realizaciones de la invención pretenden incluir compuestos con estructuras estables. Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto estable" y "estructura estable" pretenden dar a entender un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en esta memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 20 Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura del recinto" tal como se utilizan en esta memoria, se entiende en la técnica, y se refieren generalmente a una temperatura, p. ej., una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del recinto en el que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

- 25 Realizaciones de la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en esta memoria. Tal como se utiliza en esta memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto parental se modifica mediante la conversión de un resto ácido o base existente o en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicas de residuos de carácter básico tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos de carácter ácido tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto de carácter básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (ACN). Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

40 *Síntesis*

Compuestos de realizaciones de la invención, incluyendo sus sales, se pueden preparar utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas de síntesis posibles.

- 45 Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reaccionantes), los compuestos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, p. ej., temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, disolventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden ser seleccionados por el experto en la materia.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados se pueden

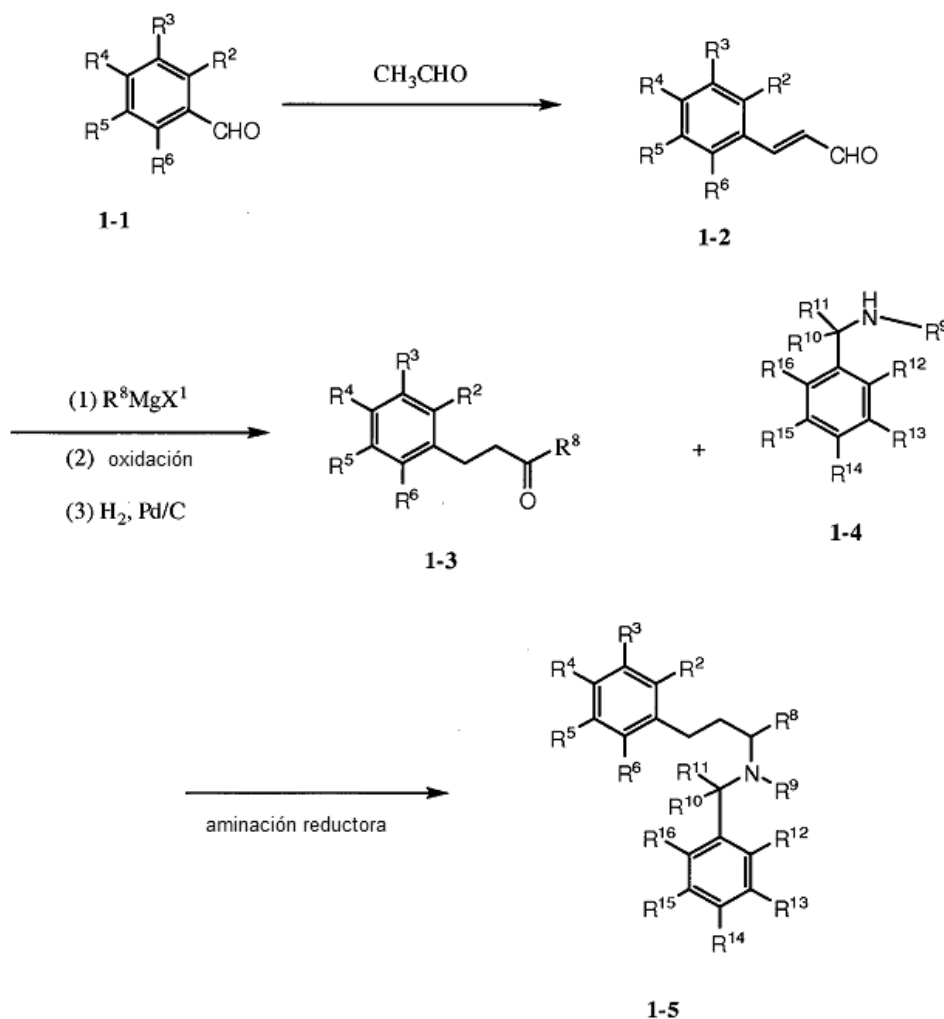
determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

5 Las reacciones se pueden vigilar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede vigilarse por medios espectroscópicos tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible), espectrometría de masas o por métodos cromatográficos tales como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía de capa fina (TLC).

10 Los compuestos de realizaciones de la invención se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con las vías de reacción, los procedimientos sintéticos y técnicas descritos a continuación.

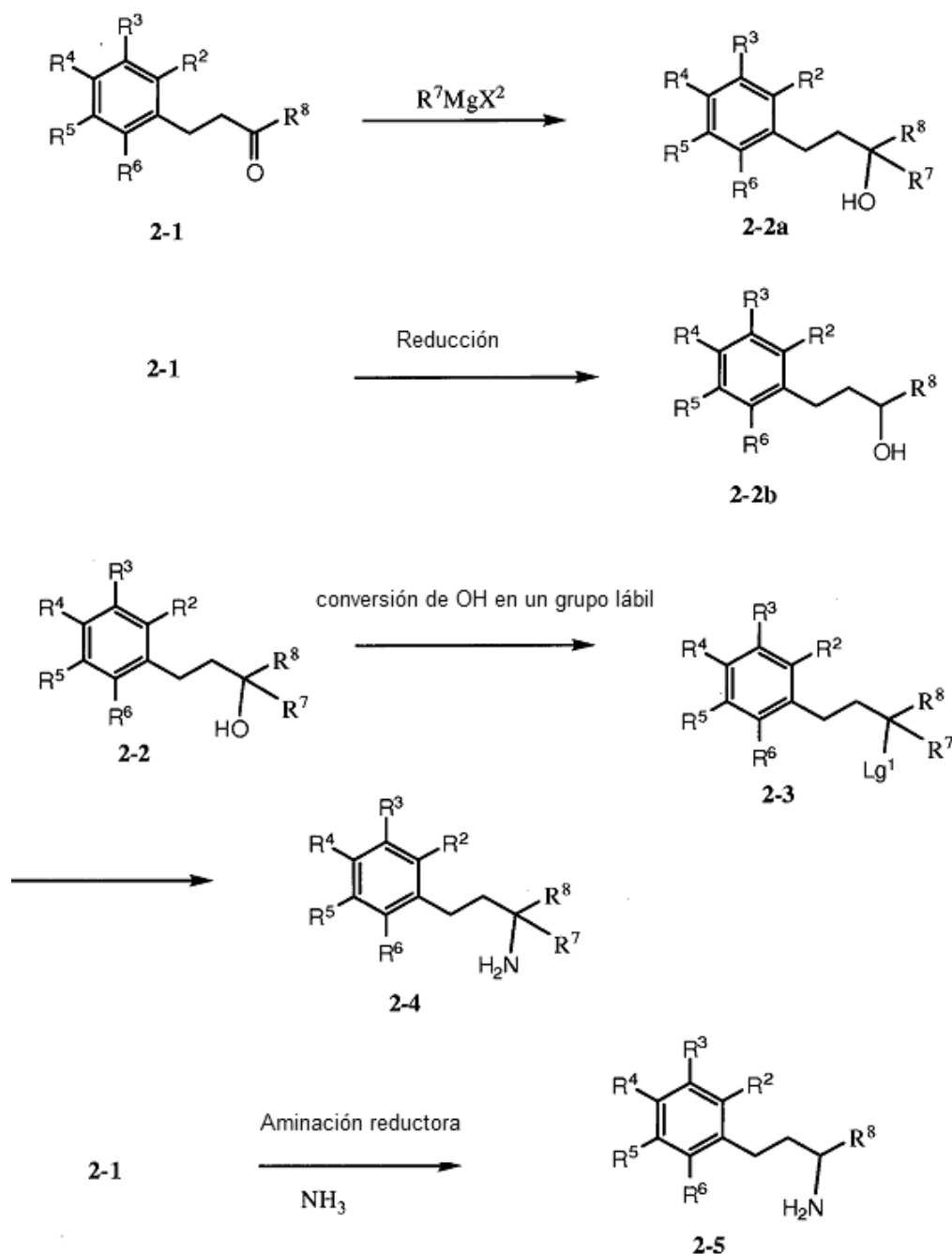
15 Tal como se muestra en el Esquema 1, un derivado de benzaldehído **1-1** puede hacerse reaccionar con acetaldehído en presencia de un ácido o un catalizador base para proporcionar aldehído cinámico **1-2**. La reacción del aldehído cinámico **1-2** con un compuesto organometálico tal como un reactivo de Grignard R^8MgX^1 [en donde X^1 es halo tal como Cl o Br], seguido de oxidación del alcohol intermedio en cetona y mediante reducción del enlace C=C en un enlace sencillo C-C bajo una condición de hidrogenación (por ejemplo, en presencia de catalizador de Pd/C), proporciona la cetona **1-3**. La reacción de la cetona **1-3** con la amina **1-4** bajo condiciones de aminación reductora (tal como en presencia de un reactivo reductor de borohidruro) proporciona el compuesto **1-5**.

Esquema 1



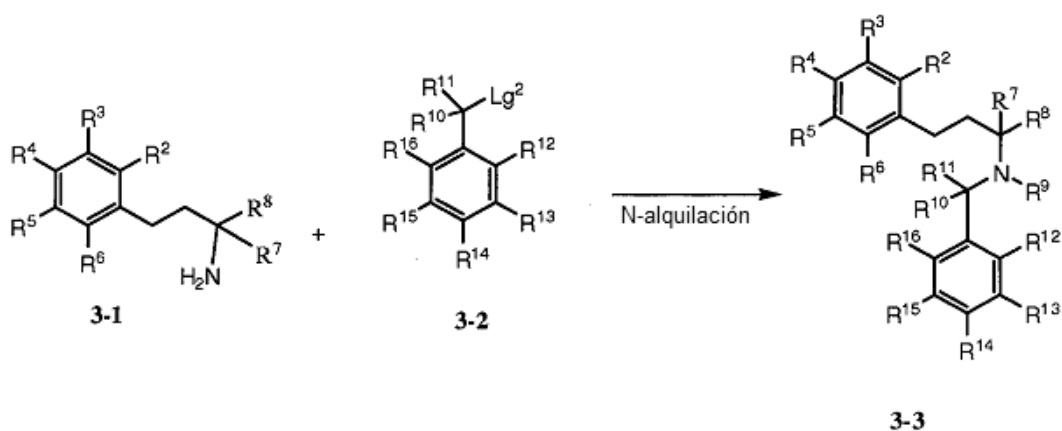
- 5 Tal como se muestra en el Esquema 2, la cetona **2-1** puede hacerse reaccionar con un compuesto organometálico tal como un reactivo de Grignard R^7MgX^2 [en donde R^7 puede ser alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ; y X^2 puede ser halo tal como Cl o Br] para proporcionar el alcohol **2-2a**. La reducción de la cetona **2-1** tal como en presencia de un reactivo reductor de borohidruro proporciona el alcohol **2-2b**. El grupo OH del alcohol **2-2** (en donde R^7 puede ser H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}) se puede convertir en un grupo lábil Lg^1 mejor tal como OMs [mesilato o $CH_3S(O)_2O^-$] u OTf [triflato o $CF_3S(O)_2O^-$], seguido de reacción con NH_3 para dar la amina **2-4**. La cetona **2-1** también puede someterse a aminación reductora con NH_3 para proporcionar la amina **2-5**.

Esquema 2



- 10 Tal como se muestra en el Esquema 3, la amina **3-1** (en donde R^7 puede ser, p. ej., H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7}) se puede hacer reaccionar con el compuesto **3-2** [Lg^2 puede ser un grupo lábil tal como un grupo triflato ($-OTf$) o halo (p. ej., Cl o Br)] para proporcionar el compuesto **3-3**.

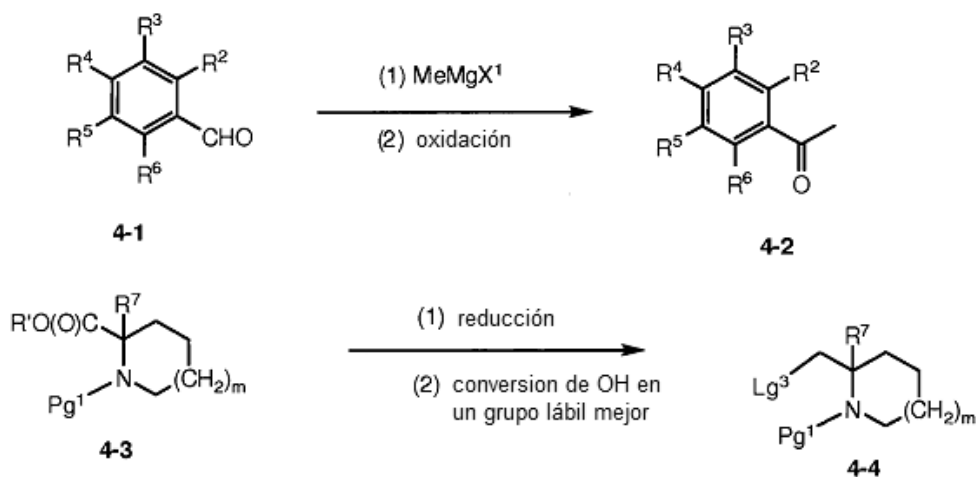
Esquema 3

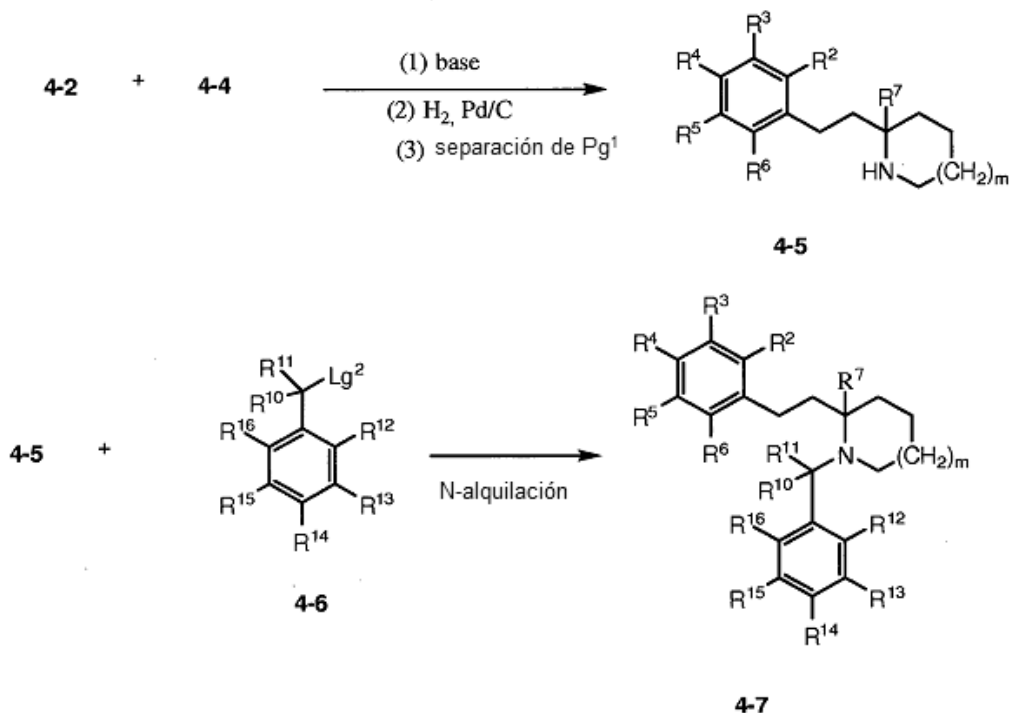


Tal como se muestra en el Esquema 4, un derivado de benzaldehído **4-1** se puede hacer reaccionar con un compuesto metálico de metilo tal como un reactivo de Grignard MeMgX¹ [en donde X¹ es halo tal como Cl o Br], seguido por oxidación del alcohol intermedio en cetona para proporcionar cetona **4-2**. El compuesto de éster **4-3** [en donde R¹ puede ser alquilo (p. ej., metilo o etilo) o arilalquilo; y Pg¹ puede ser un grupo protector de amina (tal como terc.-butiloxycarbonilo o Boc; benziloxycarbonilo o Cbz; o bencilo)] se puede reducir en un alcohol (en presencia de un reactivo reductor tal como hidruro de litio y aluminio o LAH), seguido por la conversión del grupo OH en un grupo lábil Lg³ mejor tal como OMs [mesilato o CH₃S(O)₂O-] u OTf [triflato o CF₃S(O)₂O-], para proporcionar el compuesto **4-4**.

La reacción del compuesto **4-2** con el compuesto **4-4** en presencia de una base fuerte (tal como diisopropilamido de litio o LDA), seguido de hidrogenación (tal como en presencia de un catalizador de Pd/C) para reducir el C(O) en CH₂ y de la separación del grupo protector Pg¹ en condiciones adecuadas (por ejemplo, un grupo bencilo puede separarse en condiciones de hidrogenación en presencia de Pd/C; o un grupo Boc se puede separar en condiciones ácidas), proporciona la amina **4-5**. La amina **4-5** puede hacerse reaccionar con el compuesto **4-6** [en donde Lg² puede ser un grupo lábil tal como un grupo triflato (-OTf) o halo (p. ej., Cl o Br)] para proporcionar el compuesto **4-7**.

Esquema 4





- Los expertos en la técnica pueden reconocer que en todos los esquemas descritos en esta memoria, si hay grupos funcionales (reactivos) presentes en un grupo sustituyente tal como R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, etc., se puede hacer una modificación adicional si es apropiado y/o deseado. Por ejemplo, un grupo CN puede hidrolizarse para proporcionar un grupo amida; un ácido carboxílico se puede convertir en una amida; un ácido carboxílico se puede convertir en un éster, el cual, a su vez, se puede reducir en un alcohol, el cual, a su vez, se pueden modificar adicionalmente. Para otro ejemplo, un grupo OH se puede convertir en un grupo lábil mejor tal como mesilato, el cual, a su vez, es adecuado para la sustitución nucleófila tal como mediante CN. Para otro ejemplo, un -S- se puede oxidar en -S(O)- y/o -S(O)₂-. Para todavía otro ejemplo, un enlace insaturado tal como C=C o C-C se puede reducir en un enlace saturado mediante hidrogenación. En algunas realizaciones, un resto de amina primaria o un resto de amina secundaria (presente en un grupo sustituyente tal como R¹-R¹⁶, etc.) se pueden convertir en un resto amida, sulfonamida, urea o tiourea haciéndolo reaccionar con un reactivo apropiado tal como un cloruro de ácido, un cloruro de sulfonilo, un compuesto isocianato o tioisocianato. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I (tal como el compuesto 3-3 del Esquema 3) que tiene un sustituyente que contiene un grupo funcional se puede convertir en otro compuesto de Fórmula I que tiene un grupo sustituyente diferente.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "hacer reaccionar" se refiere a la unión de los reaccionantes químicos designados de modo que tiene lugar una transformación química que genera un compuesto diferente de cualquier otro introducido inicialmente en el sistema. La reacción puede tener lugar en presencia o ausencia de disolvente.

20 Acondicionamiento Químico

En algunas realizaciones, se proporciona un método de preparación de un conjunto de compuestos químicos de un extracto biológico tal como aceite de jengibre.

- El método de la invención, denominado "acondicionamiento químico" es aplicable en general a todos los extractos biológicos, en particular extractos vegetales naturales, común o medicinal. Véanse, p. ej., los documentos US20080193574 y WO2008042755, que describen derivados de bencilamina de gingerol que comparten efectos anti-deterioro cognitivo. El acondicionamiento químico es un método que produce nuevos compuestos similares a fármacos no naturales a partir de materiales naturales fácilmente disponibles. En general, el "acondicionamiento químico" de extractos naturales junto con el pre-fraccionamiento de los extractos químicamente acondicionados facilita el rastreo bioquímico con éxito de extractos mediante la destrucción de compuestos naturales reactivos que generan resultados falsos positivos en ensayos bioquímicos. El acondicionamiento químico produce nuevos compuestos de tipo plomo y de tipo fármaco y, el protocolo de aminación reductiva descrito aquí puede producir

productos que contienen nitrógeno estructuralmente diversos que son particularmente de tipo plomo y de tipo fármaco.

En determinadas realizaciones de la presente invención, un método de preparar compuestos químicos a partir de un extracto biológico se ejemplifica en el Esquema 5a que figura más adelante. De acuerdo con el método, primero se proporciona un extracto biológico, por ejemplo, un extracto vegetal, el extracto biológico tiene uno o más compuestos biológicos, teniendo cada uno de los compuestos biológicos uno o más grupos reactivos electrófilos. Seguidamente, los compuestos biológicos en el extracto biológico se hacen reaccionar con una amina para incorporar la amina en los compuestos biológicos. A continuación, los compuestos biológicos con la amina incorporada se hacen reaccionar con un agente reductor para reducir los compuestos de imina y enamina intermedios y formar uno o más compuestos químicos nitrogenados. Por lo tanto, los compuestos químicos nitrogenados resultantes son derivados de los compuestos biológicos en el extracto biológico. En algunas realizaciones, los compuestos biológicos en el extracto biológico son compuestos que tienen cetonas y aldehídos que se hacen reaccionar con diversas aminas. Esta reacción es seguida por la reducción con hidruro de las iminas y enaminas intermedias para proporcionar aminas secundarias y terciarias. La reacción de cetonas y aldehídos con aminas, seguido de la reducción para formar iminas y enaminas se conoce en la técnica.

Esquema 5a



R' y R'' representan una diversidad de sustituyentes que constituyen un compuesto biológico; y R* representa una diversidad de sustituyentes que, junto con el nitrógeno, constituyen un compuesto de amina.

El método de acondicionamiento químico descrito en esta memoria emplea un extracto biológico, utilizando muchos reactivos diferentes, para producir eficientemente una amplia gama de compuestos químicos nitrogenados. La fácil disponibilidad comercial de muchas aminas de bajo peso molecular para su uso como entradas en la secuencia de aminación reductora permite el desarrollo de muchas mezclas de tipo fármaco, diferentes y estructuralmente diversas, del sistema nervioso central a partir del mismo extracto natural. Aminas adecuadas para su uso en el presente método se seleccionan del grupo que consiste en aminas primarias, aminas secundarias, aminas cíclicas, pirrolidina y aminoácidos. Agentes reductores adecuados para su uso en el presente método se seleccionan del grupo de agentes reductores de hidruro que incluyen, pero no se limitan a borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio.

El método puede comprender, además, enfriar rápidamente la reacción de un agente de inactivación, en el que el agente de inactivación se selecciona de, pero no se limita al grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de sodio decahidrato. El método también puede comprender, además, aislar uno o más de los compuestos químicos nitrogenados, en una forma purificada o no purificada. El producto químico nitrogenado resultante puede a continuación, rastrearse o ensayarse en cuanto a la actividad biológica.

El proceso de acondicionamiento químico mediante aminación reductora descrito en esta memoria destruye electrófilos reactivos en el extracto natural, incluyendo cetonas, como en los gingeroles, y los convierte en compuestos químicamente estables tales como aminas. Los extractos acondicionados resultantes contienen tanto compuestos naturales como nuevos productos de amina nitrogenados no naturales que son potenciales candidatos de fármacos. En el caso de los extractos de gingerol, los productos de amina nitrogenados son potenciales fármacos para el sistema nervioso central.

Para los fines de esta descripción, los siguientes términos y expresiones tienen los siguientes significados.

La expresión "compuesto biológico", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un compuesto químico que se produce en la naturaleza.

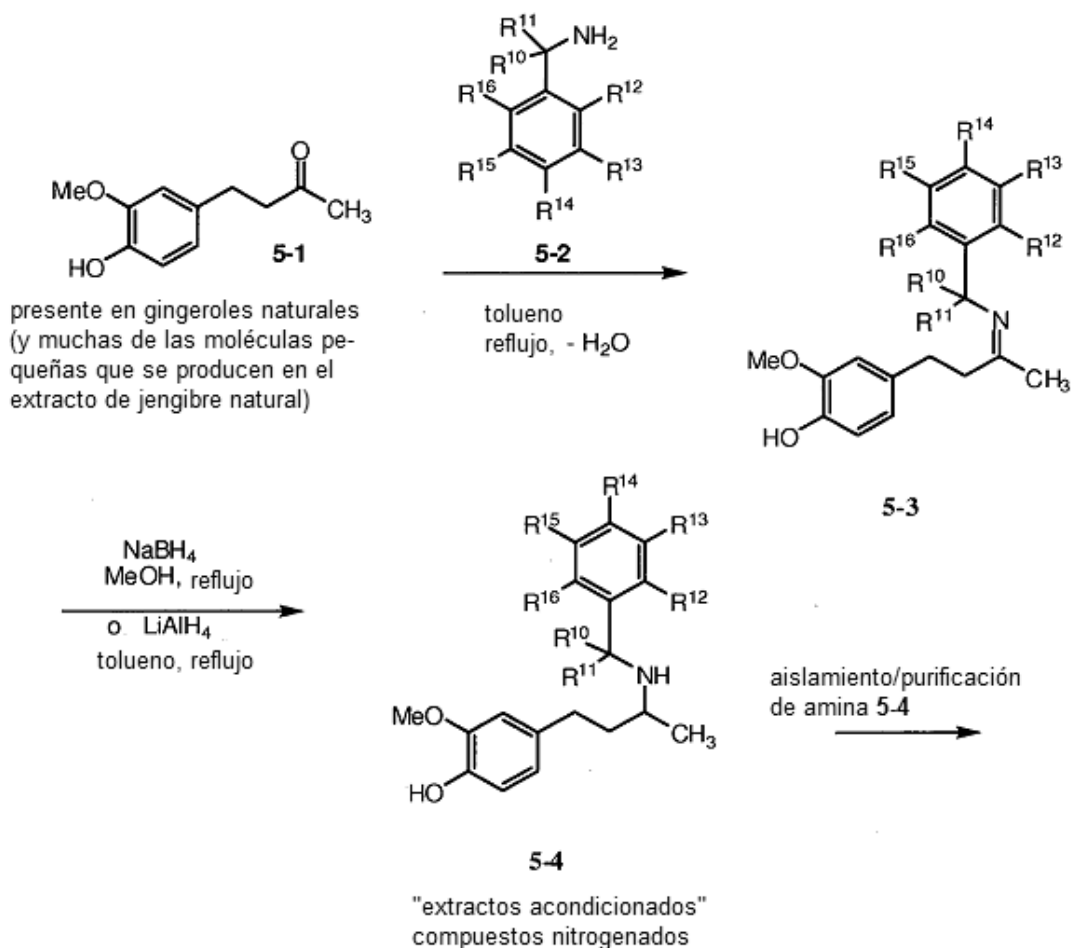
La expresión "extracto biológico", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un extracto de una muestra biológica tal como un extracto vegetal, o de otro extracto de materia orgánica, que contiene compuestos químicos que se producen en la naturaleza.

La expresión "grupo electrófilo reactivo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un átomo o grupo de átomos que tiene la capacidad de reaccionar con un nucleófilo.

La expresión "derivado nitrogenado", tal como se utiliza en esta memoria, representa aquellos derivados que contienen un átomo de nitrógeno, en donde el átomo de nitrógeno es una sustitución de otro átomo tal como oxígeno en el compuesto parental.

En una realización, un ejemplo específico del proceso de acondicionamiento químico se muestra en el Esquema 5 que figura más adelante. El Esquema 5 muestra el protocolo de acondicionamiento químico de aminación reductora de dos etapas realizado en aceite de jengibre y oleoresina de jengibre de acuerdo con una realización del método, en el que el aceite de jengibre o gingerol que comprende cetona **5-1** se convierten en la amina **5-4**. De acuerdo con el método mostrado en el Esquema 5, el aceite de jengibre (un extracto de jengibre que contiene cetona **5-1** y otras moléculas que se producen en el jengibre natural) se hace reaccionar con la amina **5-2** para formar el compuesto **5-3**. Después, el compuesto **5-3** resultante se reduce luego con un agente reductor tal como un borohidruro, a partir del compuesto nitrogenado **5-4** (el producto bruto de reacción también incluye otros compuestos químicos).

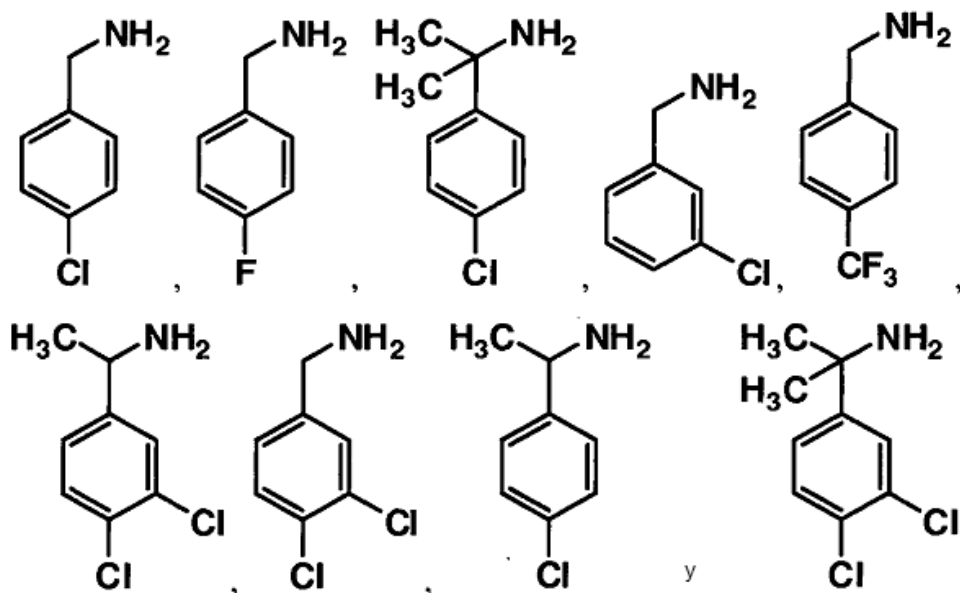
Esquema 5



En la siguiente etapa del método, se aísla/purifica la amina **5-4** a partir del extracto (el producto de reacción bruto de la aminación reductora de 2 etapas). Los extractos acondicionados pueden fraccionarse por cromatografía de resolución instantánea. La fracción que contiene la amina **5-4** puede someterse a purificación/aislamiento adicional de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Además, puede seguir un aislamiento y caracterización de la

fracción que contiene la amina **5-4**. La amina **5-4** aislada se somete a ensayo para determinar su actividad biológica tal como mediante los métodos descritos en esta memoria.

Algunos ejemplos de bencilamina **5-2** utilizada en el proceso de acondicionamiento químico de la invención mostrado en el Esquema 5 incluyen:



5

Nuevos compuestos de plomo generados por este método químico acondicionado también se pueden preparar con los métodos de síntesis descritos en esta memoria.

- 10 En algunas realizaciones, los derivados de aceite de jengibre tales como la amina **5-4** poseen actividad inhibidora de la beta-secretasa y/o inhiben la producción de amiloide, el ensamblaje de amiloide, la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro), la agregación amiloide, la unión a amiloide (incluyendo el oligómero amiloide) o la deposición de amiloide. Estos compuestos son agentes terapéuticos útiles para el tratamiento y la prevención del deterioro cognitivo, la producción de amiloide, la neurodegeneración y la enfermedad de Alzheimer.

Métodos

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben, tratar o reducen (inhiben parcialmente) la unión de amiloide (incluyendo oligómeros de Abeta) a las neuronas (tales como neuronas en el cerebro) y son útiles para la inhibición, tratamiento y reducción del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben, tratan o reducen (inhiben parcialmente) uno o más de la agregación amiloide, la unión a oligómero amiloide y la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben, tratar o reducen (inhiben parcialmente) la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben, tratar o reducen (inhiben parcialmente) la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro) y son útiles para la inhibición, el tratamiento y la reducción del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben, tratan o reducen (inhiben parcialmente) la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro) a través de la interrupción de oligómeros de Abeta, la inhibición de la unión de oligómeros de Abeta a las neuronas, y/o la neutralización de los mecanismos de transducción de señales de la acción iniciada por la unión al oligómero de Abeta.
- 20
- 25
- 30 En algunas realizaciones, los compuestos muestran actividad en un ensayo de beta-secretasa y son útiles para la inhibición, el tratamiento y la reducción del deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el derivado de aceite de jengibre es un compuesto en forma purificada y aislada (por ejemplo, con una pureza mayor que 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% en peso). Los compuestos y métodos descritos en esta

- memoria pueden utilizarse para tratar uno o más síntomas del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer tales como pérdida de memoria, confusión, deterioro del juicio, cambios de personalidad, desorientación y pérdida de habilidades lingüísticas. Además, los compuestos y métodos descritos en esta memoria pueden ser útiles en la inhibición, tratamiento y/o reducción del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer mediante la restauración de la potenciación a largo plazo y/o la inhibición, tratamiento o reducción de una o ambas de la neurodegeneración y amiloidosis en general, más específicamente mediante la inhibición, tratamiento o reducción de uno o más de la producción de amiloide, el ensamblaje de amiloide, la agregación amiloide, la unión a amiloide (incluyendo el oligómero amiloide) y la deposición de amiloide.
- 5 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden inhibir, tratar o reducir uno o más de la producción de amiloide, el montaje de amiloide, la agregación amiloide, la unión de oligómero amiloide y la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden restaurar la potenciación a largo plazo, inhibir, tratar o reducir uno o ambos de la neurodegeneración y la amiloidosis en general.
- 10 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben, tratar o reducen (inhiben parcialmente) uno o más de la agregación amiloide, la unión de oligómero amiloide y la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben (o inhiben parcialmente) la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben, tratan o reducen (inhiben parcialmente) la unión de amiloide (incluyendo oligómeros de Abeta) a las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro). En algunas realizaciones, los compuestos de presente invención son útiles para la inhibición, el tratamiento y la reducción del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer.
- 15 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de beta secretasa. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden utilizarse en métodos para inhibir la actividad de la beta-secretasa, poniendo en contacto la beta-secretasa con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en esta memoria.
- 20 Otro aspecto de la presente invención pertenece a métodos para tratar el deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer en un individuo (p. ej., paciente) mediante la administración al individuo de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 El tratamiento de las enfermedades/trastornos en esta memoria incluye el tratamiento de uno o más síntomas asociados con las enfermedades/trastornos, por ejemplo, síntomas del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer.
- 30 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "poner en contacto" se refiere a la reunión de los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una beta- secretasa o una célula neuronal (o una célula neuronal en presencia de uno o más de oligómeros de beta-amiloide) con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a una individuo o paciente tal como un ser humano, que tiene una beta-secretasa o una célula neuronal, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la beta-secretasa o una célula neuronal (o una célula neuronal en presencia de uno o más de oligómeros de beta-amiloide).
- 35 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "individuo" o "paciente", que se utiliza indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente seres humanos.
- 40 Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.
- 45 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir/retardar la enfermedad; por ejemplo, inhibir/retardar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revirtiendo la patología y/o sintomatología) tal disminuyendo la gravedad de la enfermedad o eliminando por completo/curando la enfermedad. Tal como se utiliza en esta memoria, tratar una enfermedad incluye, además, tratar uno o más síntomas asociados con la enfermedad.
- 50

Terapias de combinación

- En determinadas realizaciones, se pueden utilizar uno o más agentes farmacéuticos adicionales para el tratamiento del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente simultánea o secuencialmente.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación

- En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una diversidad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intra-arterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Soportes farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. También pueden ser útiles preservativos recubiertos, guantes y similares.
- Realizaciones de esta invención incluyen también composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención de arriba en combinación con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables (excipientes). Al preparar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un soporte en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como un vehículo, soporte o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.
- En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p. ej. de aproximadamente malla 40.
- Los compuestos de la invención pueden molerse utilizando procesos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Preparados finamente divididos (material en nano-partículas) de los compuestos de la invención se pueden producir mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Solicitud de Patente Internacional N° WO 2002/000196.
- Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procesos conocidos en la técnica.
- Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada una de las dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificaciones y puede ser administrado generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Por ejemplo, la dosificación de los compuestos activos de la invención, tal como se emplean para el tratamiento de un paciente en necesidad del mismo (tal como un ser humano adulto), puede variar de 0,1 a 3000 mg por día, dependiendo de la vía y frecuencia de administración. Una dosificación de este tipo corresponde a 0,001 hasta 50 mg/kg por día. En algunas realizaciones, la dosificación de los compuestos activos de la invención, tal como se emplea para el tratamiento de un paciente en necesidad del mismo (tal como un ser humano adulto), puede variar de 1 a 2000 mg por día, de 1 a 1000 mg por día, desde 10 a 1000 mg por día o de 10 a 500 mg por día. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, el ingrediente activo está dispersado típicamente de manera uniforme por toda la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta pre-formulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o mezclarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se puede utilizar una diversidad de materiales para este tipo de capas o recubrimientos entéricos, incluyendo estos materiales un cierto número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente invención para la administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados según se describe arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones de pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una máscara de la cara, o respirador intermitente de presión positiva. Composiciones en disolución, suspensión o en polvo se pueden administrar por vía oral o nasal a partir de dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, del fin de la administración tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando, así como del juicio del médico que atiende dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas arriba descritas. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse en condiciones estériles. Las disoluciones acuosas se pueden envasar para su uso como tal, o liofilizadas, combinándose el preparado liofilizado con un soporte acuoso estéril antes de la administración. El pH de los preparados de compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de determinados de los excipientes, soportes o estabilizantes anteriores dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio de la prescripción por parte del médico. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un cierto número de factores, incluyendo la dosificación, características químicas (p. ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una disolución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 g/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y grado de progreso de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba modelo *in vitro* o animales.

Las composiciones de la invención pueden incluir, además, uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, un esteroide, un compuesto anti-inflamatorio, o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran en lo que antecede.

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radio-marcados, marcados por fluorescencia, etc.) que serían útiles no sólo en la radio-formación de imágenes, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima en muestras de tejidos, incluyendo el ser humano, y para identificar ligandos por inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos enzimáticos que contienen estos compuestos marcados.

Realizaciones de la presente invención incluyen, además, compuestos marcados con isótopos de la invención. Un compuesto "marcado con isótopos" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que típicamente se encuentra en la naturaleza (es decir, se produce de forma natural). Radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ^2H (también escrito como D de deuterio), ^3H (también escrito como T de tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionucleido que se incorpora en los compuestos radio-marcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radio-marcado. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de marcaje del receptor y de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de radio-formación de imágenes, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente más útiles.

Se entiende que un "compuesto radio-marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

En algunas realizaciones, los compuestos marcados de la presente invención contienen un marcador fluorescente.

Los métodos sintéticos para la incorporación de radioisótopos y marcadores fluorescentes en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto marcado de la invención (radio-marcado, marcado por fluorescencia, etc.) puede ser utilizado en un ensayo de rastreo para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) que está marcado puede ser evaluado en cuanto a su capacidad de unirse a una beta-secretasa o una célula neuronal (o una célula neuronal en presencia de uno o más oligómeros de beta-amiloide) vigilando su variación de la concentración al ponerse en contacto con la beta-secretasa o la célula neuronal (o la célula neuronal en presencia de uno o más de oligómeros de beta-amiloide), a través de seguimiento del marcado. Para otro ejemplo, un compuesto de ensayo (marcado) puede evaluarse en cuanto a su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a la beta-secretasa o célula neuronal (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto estándar por la unión a la beta-secretasa o la célula neuronal se correlaciona directamente con su afinidad de unión. A la inversa, en algunos otros ensayos de rastreo, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de ensayo están no marcados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se vigila con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo y, de este modo, se verifica la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo.

Kits

Realizaciones de la presente invención también incluyen kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención del deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Kits de este tipo pueden incluir, además, si se desea, uno o más de los diversos componentes del kit farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como resultará fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de modo alguno. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para proporcionar esencialmente los mismos resultados. Se encontró que determinados compuestos de los Ejemplos inhiben, tratan o reducen uno o más de la producción de amiloide, el ensamblaje de amiloide, la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro), la agregación amiloide, la unión de oligómeros de amiloide y la deposición de amiloide de acuerdo con uno o más de los ensayos proporcionados en esta memoria. En algunas realizaciones adicionales, se encontró que determinados compuestos de los Ejemplos inhiben, tratan o reducen uno o más de la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro), la agregación amiloide, la unión a amiloide (incluyendo oligómero de amiloide) y la deposición de amiloide de acuerdo con uno o más de los ensayos proporcionados en esta memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención tiene un valor CI_{50} menor que 100 μM , 50 μM , 20 μM , 15 μM , 10 μM , 5 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 50 nM o 10 nM con respecto a la inhibición de una o más de la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro), la agregación amiloide, la unión a amiloide (incluyendo oligómero de amiloide) y la deposición de amiloide. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención tiene un valor de CI_{50} menor que 100 μM , 50 μM , 20 μM , 15 μM , 10 μM , 5 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 50 nM o 10 nM con respecto a inhibición de la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro).

En algunas realizaciones, se midió el porcentaje de inhibición del compuesto de la invención a una o más de la actividad/efecto de oligómeros de Abeta en las neuronas (tales como las neuronas en el cerebro), la agregación amiloide, la unión a amiloide (incluyendo oligómero de amiloide) y la deposición de amiloide en una concentración de 10 nM a 10 μM . En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición medido es de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% o de aproximadamente 1% a aproximadamente 80%.

La invención puede apreciarse en determinados aspectos con referencia a los siguientes ejemplos, que se ofrecen a modo de ilustración, no a modo de limitación. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en los siguientes ejemplos se pueden obtener de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLOS

Materiales y Métodos

Aceite de jengibre

El extracto de aceite ligero de raíz de jengibre se obtiene por extracción de CO_2 supercrítico.

Oleoresina de jengibre

El aceite restante pesado se obtuvo después de la extracción de raíz de jengibre por extracción de CO_2 supercrítico.

Ejemplo 1

A. Extracción Acondicionada de Aceite de Jengibre: Reacción del aceite de jengibre con 4-clorobencilamina seguido de reducción con borohidruro de sodio en metanol y mediante fraccionamiento utilizando cromatografía en columna

Aceite de jengibre (10 g) se disolvió en tolueno (250 mL) y se añadió 4-clorobencilamina (3,4 g). La mezcla se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo con separación de agua por destilación Dean-Stark durante 16 horas. En este momento se retiró la trampa Dean-Stark y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un

- baño de hielo. Una disolución de borohidruro de sodio (10 g) en metanol (100 mL) se añadió en porciones a lo largo de 30 minutos con agitación vigorosa. Cuando se completó la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 mL). La mezcla resultante se concentró por evaporación rotatoria y el residuo acuoso se repartió entre agua y cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró y se concentró. Los productos fueron entonces fraccionados utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando un gradiente de 100% de cloroformo a cloroformo:metanol (5:1). El producto se detectó en las fracciones relativamente polares por cromatografía en capa fina (TLC). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y luego se secaron durante la noche bajo alto vacío para proporcionar un aceite pardo claro (0,672 g). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,24 (m, 4H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66-6,62 (m, 2H), 4,25 (s ancho, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,66-2,51 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 146,6, 143,8, 133,9, 132,8, 129,9, 129,7, 128,6, 120,8, 114,5, 110,9, 55,8, 51,9, 50,2, 38,5, 31,9, 31,6, 29,7, 26,9, 22,6, 19,9. Analítica MS (M + H⁺): m/z 320,2.
- ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,10-7,30 (m, 4H), 6,63 (s ancho, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,04 (d, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD) δ: 147,5, 145,3, 137,2, 133,3, 132,6, 129,9, 128,1, 120,4, 114,7, 111,6, 54,9, 51,3, 49,2, 37,7, 31,5, 18,0.
- La relación ponderal de aceite de jengibre a 4-clorobencilamina utilizado en la aminación reductora es de aproximadamente 3:1 (de 2,7:1 a 3,3:1). La medida del desplazamiento químico por ¹H RMN puede variar, por ejemplo, hasta 0,2 ppm. La medida del desplazamiento químico por ¹³H RMN puede variar, por ejemplo, hasta 0,5 ppm. El espectro de masas analítico puede tener un error experimental de +/- 0,3.

Determinación de la Pureza

- La pureza del producto fue medida por HPLC. El pico principal de tiempo de retención de 2,22 minutos indica mayor que aproximadamente 80%, 85%, 90 ó 95% de pureza. Las condiciones de HPLC utilizadas son las siguientes.

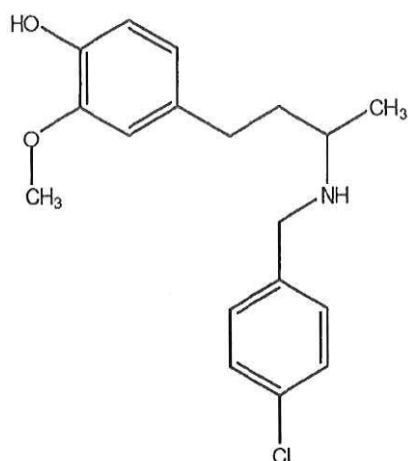
Condiciones de HPLC:

- Fase Móvil A:** formiato de amonio 13,3 mM/ácido fórmico 6,7 mM en agua
Fase móvil B: formiato de amonio 6 mM/ácido fórmico 3 mM en agua/CH₃CN (1/9, v/v)
Columna: Synergi Fusion-RP 100A Mercury, 2 x 20 mm, 2,5 micras
 (Phenomenex Parte N° 00M-4423-B0_CE)
 Programa Gradiente: RT = 2,22 minutos

Tiempo, minuto	% de Fase B	Caudal, ml/min
0	100	0,5
1	100	0,5
2,5	40	0,5
3,4	40	0,5
3,5	100	0,5
4,5	100	0,5

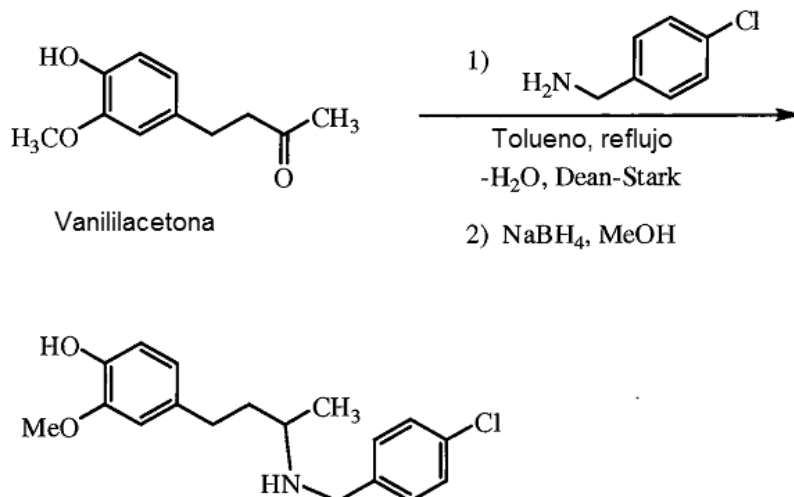
La pureza del producto también se midió por ¹H RMN, indicando que es un solo compuesto de una pureza mayor que 90% o 95%.

- La estructura del Compuesto Ejemplo 1 (o Ejemplo Compuesto 1) se determina que es como sigue.



Compuesto Ejemplo 1
4-(3-(4-clorobencilamino)butil)-2-metoxifenol

B. Síntesis mediante aminación reductora



5

Vanililacetona (5,00 g, 25,7 mmol) se disolvió en tolueno (250 mL) y se añadió 4-clorobencilamina (3,82 g, 27,0 mmol). La mezcla se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo con separación de agua mediante destilación Dean-Stark durante 16 horas. En este momento se retiró la trampa Dean-Stark y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Una disolución de borohidruro de sodio (5 g) en metanol (100 mL) se añadió en porciones a lo largo de 30 minutos con agitación vigorosa. Cuando se completó la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (300 mL). La mezcla resultante se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo acuoso se repartió entre agua y cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró y se concentró. El producto se purificó después utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando una fase móvil de 5% de amoniaco-metanol en cloroformo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y luego se secaron durante la noche bajo alto vacío para proporcionar un aceite pardo claro (6,16 g, 75%). ¹H RMN, ¹³C RMN y espectro de masas del producto eran sustancialmente los mismos que los del Ejemplo 1, A (hecho por el método de Extracción Acondicionada).

20 Ejemplo 2

A. Extracción Acondicionada de Aceite de Jengibre: Reacción de aceite de jengibre con 4-trifluorometilbencilamina seguido de reducción con borohidruro de sodio en metanol y mediante fraccionamiento utilizando cromatografía en columna

5 Aceite de jengibre (10 g) se disolvió en tolueno (250 mL) y se añadió 4-trifluorometilbencilamina (3,5 g). La mezcla se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo con separación de agua mediante destilación Dean-Stark durante 16 horas. En este momento se retiró la trampa Dean-Stark y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Una disolución de borohidruro de sodio (10 g) en metanol (100 mL) se añadió en porciones a lo largo de 30 minutos con agitación vigorosa. Cuando se completó la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (300 mL). La mezcla resultante se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo acuoso se repartió entre agua y cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró y se concentró. Los productos fueron entonces fraccionados utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando un gradiente de 100% de cloroformo a cloroformo:metanol (5:1). El producto se detectó en las fracciones relativamente polares por cromatografía en capa fina (TLC). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron y luego se secaron durante la noche bajo alto vacío para proporcionar un aceite pardo claro (0,761 g). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,16-4,42 (s ancho, 2H), 3,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 146,7, 144,6, 143,9, 134,0, 129,1, 128,4, 127,5, 125,4, 125,3, 123,2, 120,8, 114,6, 111,0, 55,7, 52,1, 50,6, 38,8, 32,0, 20,1. MS (CI) m/z 353 (M⁺).

20 La relación ponderal de aceite de jengibre a 4-trifluorometilbencilamina utilizada en la aminación reductora es de aproximadamente 3:1 (de 2,7:1 a 3,3:1). La medida de desplazamiento químico por ¹H RMN puede variar, por ejemplo, hasta 0,2 ppm. La medida del desplazamiento químico por ¹³C RMN puede variar, por ejemplo, hasta 0,5 ppm. El análisis del espectro de masas puede tener un error experimental de +/- 0,3.

Determinación de la Pureza

25 La pureza del producto fue medida mediante HPLC. El pico principal de tiempo de retención de 2,22 minutos que indica más de aproximadamente 80%, 85%, 90 ó 95% de pureza. Las condiciones de HPLC utilizadas son las siguientes.

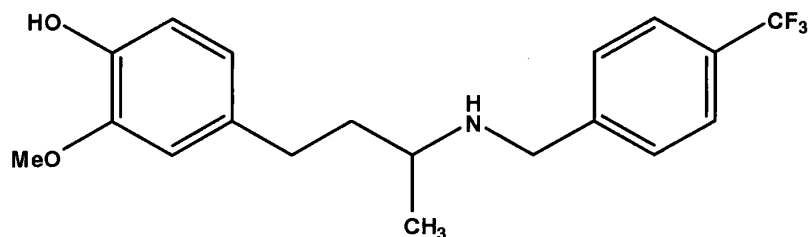
Condiciones de HPLC:

30 **Fase Móvil A:** formiato de amonio 13,3 mM/ácido fórmico 6,7 mM en agua
Fase móvil B: formiato de amonio 6 mM/ácido fórmico 3 mM en agua/CH₃CN (1/9, v/v)
Columna: Synergi Fusion-RP 100A Mercury, 2 x 20 mm, 2,5 micras
 (Phenomenex Parte N° 00M-4423-B0_CE)
 Programa Gradiente: RT = 2,22 minutos

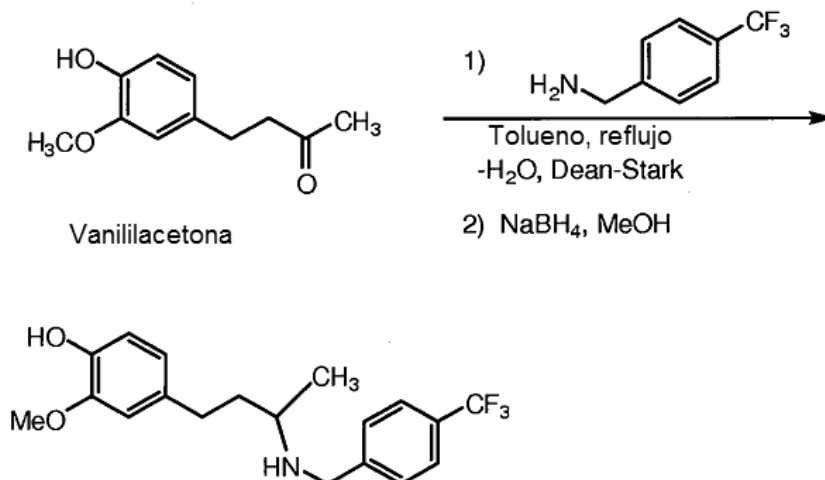
Tiempo, minuto	% de Fase B	Caudal, ml/min
0	100	0,5
1	100	0,5
2,5	40	0,5
3,4	40	0,5
3,5	100	0,5
4,5	100	0,5

La pureza del producto también se midió por ¹H RMN, indicando que es un solo compuesto de una pureza mayor que 90% o 95%.

35 La estructura del Compuesto Ejemplo 2 (o Ejemplo Compuesto 2) se determina que es como sigue.



Compuesto Ejemplo 2
4-(3-(4-(trifluorometil)bencilamino)butil)-2-metoxifenol

B. Síntesis mediante aminación reductora.

Vanililacetona (5,00 g, 25,7 mmol) se disolvió en tolueno (250 mL) y se añadió 4-trifluorometilbencilamina (4,73 g, 27,0 mmol). La mezcla se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo con separación de agua mediante destilación Dean-Stark durante 16 horas. En este momento se retiró la trampa Dean-Stark y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Una disolución de borohidruro de sodio (5 g) en metanol (100 mL) se añadió en porciones a lo largo de 30 minutos con agitación vigorosa. Cuando se completó la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. En este momento la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (300 mL). La mezcla resultante se concentró por evaporación rotatoria y el residuo acuoso se repartió entre agua y cloroformo. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró y se concentró. El producto se purificó luego utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando una fase móvil de 5% de amoníaco-metanol en cloroformo. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron y luego se secaron durante la noche bajo alto vacío para proporcionar un aceite pardo claro (6,72 g, 74%). ^1H RMN, ^{13}C RMN y espectro de masas del producto eran sustancialmente los mismos que los del Ejemplo 2, A (hecho por el método de Extracción Acondicionada).

Ejemplo AA: Ensayo de exocitosis / ensayo de MTT

Neuronas primarias de embriones de rata E18 Sprague-Dawley se colocaron en placas a concentraciones optimizadas en placas de 384 pocillos en medio NB (Invitrogen). Las neuronas se mantienen en cultivos durante 3 semanas, con el doble de la alimentación semanal de los medios NB con suplemento de N_2 (Invitrogen). Un compuesto de ensayo se añade a las células, seguido de la adición de vehículo o preparados de oligómeros de Abeta (1,5 μM), y se incubaron durante 1 a 24 h a 37°C en 5% de CO_2 . Reactivo MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) (Roche Molecular Biochemicals) se reconstituye en solución salina tamponada con fosfato a 5 mg/mL. 10 μL de reactivo de marcaje MTT se añade a cada uno de los pocillos y se incuba a 37°C durante 1 h y, a continuación, se representa en imágenes.

Cada una de las placas de ensayo se formatea de manera que los compuestos se ensayen con y sin Abeta en cada una de las placas. Este diseño elimina compuestos tóxicos o metabólicamente activos en una fase temprana en la cascada de rastreo (al nivel del rastreo primario). Se evalúa el comportamiento estadístico de la disposición de la placa de detección, y el cribado se iniciará si se mantiene el comportamiento actual.

Procesos similares para los ensayos de exocitosis/ensayos de MTT se pueden encontrar en la bibliografía. Véase, p. ej., Liu Y, et. al., Detecting bioactive amyloid beta peptide species in Alzheimer's disease. J Neurochem. Nov. de 2004; 91 (3): 648-56; Liu Y, y Schubert D. "Cytotoxic amyloid peptides inhibit cellular 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) reduction by enhancing MTT formazan exocytosis" J Neurochem. Dic. de 1997; 69(6):2285-93; y Liu Y y Schubert D. "Treating Alzheimer's disease by inactivating bioactive amyloid beta peptide" Curr. Alzheimer Res. Abr. de 2006; 3(2):129-35.

Controles experimentales:

Oligómeros de Abeta 1-42 hechos de acuerdo con los métodos publicados [Véase, p. ej., Dahlgren et al., "Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability" J Biol Chem. 30 de agosto de

2002;277(35):32046-53. Epub 10 de junio de 2002; LeVine H 3°. "Alzheimer's beta-peptide oligomer formation at physiologic concentrations" *Anal Biochem.* 1 de diciembre de 2004; 335(1):81-90; Shrestha et.al., "Amyloid beta peptide adversely affects spine number and motility in hippocampal neurons" *Mol Cell Neurosci.* Nov. de 2006; 33(3):274-82. Epub 8 de septiembre de 2006; Puzzo et al., "Amyloid-beta peptide inhibits activation of the nitric oxide/cGMP/cAMP-responsive element-binding protein pathway during hippocampal synaptic plasticity" *J Neurosci.* 20 de julio de 2005;25(29):6887-97; Barghorn et al., "Globular amyloid betapeptide oligomer - a homogenous and stable neuropathological protein in Alzheimer's disease" *J Neurochem.* Nov. de 2005;95(3):834-47. Epub 31 de agosto de 2005; Johansson et al., "Physiochemical characterization of the Alzheimer's disease related peptides A beta 1-42 Arctic and A beta 1-42wt. *FEBS J.* Junio de 2006;273(12):2618-30] así como oligómeros de Abeta derivados del cerebro (Véase, p. ej., Walsh et al., "Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* (2002). 416, 535-539; Lesne et al., "A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature.* 16 de marzo de 2006;440(7082):352-7; Shankar et al, "Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med.* Agosto de 2008;14(8):837-42. Epub 22 de junio de 2008) constituyen los controles positivos. Los controles negativos incluyen neuronas tratadas con vehículo, así como neuronas tratadas con concentraciones 28 μM de memantina. La memantina produce una inhibición del 50% de los efectos de oligómeros a esta dosis. Estos controles, en cada una de las placas, sirven como herramientas de normalización para calibrar el rendimiento del ensayo sobre una base de placa por placa.

Cultivos neuronales primarias

La densidad celular óptima se determina basándose en la respuesta celular a oligómeros de Abeta utilizando el ensayo de exocitosis como una lectura, y el análisis inmunohistoquímico de la proporción relativa de glía a neuronas en los cultivos. Los cultivos se controlan sobre una base semanal con la cuantificación basada en inmunohistoquímica y el procesamiento de la imagen para vigilar el porcentaje de los cultivos que son neuronas frente a glía (células gliales). Se rechazan los cultivos que contienen más de 20% de glía (positiva para GFAP) frente a neuronas (tinción positiva con anticuerpos dirigidos contra MAP2) a la edad de rastreo de 21 días in vitro (21 DIV).

Preparados de oligómeros de Abeta

Péptido amiloide humano 1-42 se obtiene de California Peptide, con elección del lote supeditada al análisis de control de calidad. Los controles de calidad de los preparados de oligómeros consisten en transferencias Western para determinar intervalos de tamaño y concentraciones relativas de oligómeros, y el ensayo de MTT para confirmar la aceleración de la exocitosis sin toxicidad. La toxicidad se vigila en cada uno de los ensayos basado en imágenes a través de la cuantificación de la morfología del núcleo visualizada con el colorante DAPI de unión a ADN (Invitrogen). Los núcleos que son fragmentados se consideran que se encuentran en apoptosis de etapa tardía (Majno y Joris '95). Se rechazan lotes de péptidos que producen intervalos de tamaños de péptidos inusuales o una toxicidad significativa a una concentración estándar de 1,5 μM en neuronas. Controles basados en placas - La optimización del ensayo será completa cuando las placas reformateadas alcanzan un mínimo de separación doble estadísticamente significativa entre vehículo y neuronas tratadas con oligómeros de Abeta ($p < 0,01$, ensayo-t de Student, varianza desigual) sobre una base rutinaria, con no más de un 10% de CV entre las placas, equivalente a su comportamiento actual.

Software de Estadística y Análisis:

La manipulación y el análisis de datos se realizan mediante el software de análisis de imágenes Cellomics VTI y el software de base de datos automatizado STORE. Debido al intervalo dinámico baja y a la variabilidad neuronal de pocillo a pocillo después de tres semanas en cultivo, las comparaciones estadísticas se hacen a través del análisis de Tukey-Kramer por pares para determinar la significancia de la separación entre el compuesto + oligómeros de Abeta de Abeta solo, y entre compuesto solo de vehículo. Estas estadísticas son más afines a lo que se ve en las pruebas de comportamiento animal que la estadística z' que se ha utilizado durante las últimas dos décadas en el rastreo de alto rendimiento. La capacidad de las neuronas primarias maduras de aproximarse más estrechamente a la red de transducción de señales mediada por electrofisiológica del cerebro adulto justifica esta estrategia de rastreo. El análisis de la potencia se establecerá por un cierto número de pocillos de detección de réplica que minimizará falsos negativos (p. ej., $N = 4$) y desplazará la carga de distinguir los falsos positivos de aciertos reales al rastreo de confirmación de dosis-respuesta. La clasificación de rango de los compuestos se realiza sobre la base del mecanismo de ensayo de acción secundario y propiedades físico-químicas de las estructuras de los compuestos. Determinados compuestos de ensayo invierten de manera significativa los efectos de oligómeros de Abeta, pero no afectan al metabolismo neuronal.

Compuesto Ejemplo 1 se dosificó en el ensayo de MTT y demostró que bloquea la aceleración de la exocitosis inducida por oligómeros de Abeta con una CE_{50} de 10 μ M, lo que indica que el Compuesto Ejemplo 1 bloquea/reduce la actividad/efecto de oligómeros de Abeta sobre las células neuronales.

Ejemplo BB: Ensayo de unión

- 5 Cada uno de los compuestos de ensayo se añadió a una placa, seguido de una adición de uno o más oligómeros de Abeta 1-42. Las placas se fijaron con paraformaldehído al 3,7% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 15 min. A continuación, la placa se lavó 3 veces con PBS durante 5 min en cada caso. Las placas se bloquearon a temperatura ambiente durante 1 hora en suero de cabra al 5% y Triton X-100 al 0.5% (número CAS: 9002-93-1) en PBS. Los anticuerpos primarios (anti-MAP 2 policlona, Millipore nº AB5622 y anti-beta-amiloide monoclonal 6E10, Convance nº SIG-39300) se diluyeron en la relación 1:1000 en suero de cabra al 5% con PBS. Los anticuerpos primarios se incubaron durante la noche a 4°C o durante 1 hora a TA. A continuación, la placa se lavó 3 veces con PBS durante 5 min cada vez. Los anticuerpos secundarios (Alexa Fluor 488 policlona, Invitrogen nº A11008 y Alexa Fluor 647 monoclonal, Invitrogen nº A21235) se diluyeron en la relación 1:1000 en suero de cabra al 5% con PBS. Los anticuerpos secundarios se incubaron a TA durante 1 h. Las placas se lavaron una vez con PBS. A continuación, se aplicó DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol, Invitrogen) a razón de 0,03 μ g/ μ L y se incubó a TA durante 5 min, y luego se lavó con PBS. Se llevó a cabo un proceso de formación de imágenes para el análisis.

Procesos similares para los ensayos de unión se pueden encontrar en la bibliografía. Véase, p. ej., Look GC, et al. Discovery of ADDL – targeting small molecule drugs for Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. diciembre de 2007; 4(5):562-7. Review.

20 Preparados de oligómeros de Abeta:

- Péptido amiloide humana 1-42 se obtiene de California Peptide, con elección del lote supeditada al análisis de control de calidad. Oligómeros de Abeta 1-42, hechos de acuerdo con los métodos publicados [Véase, p. ej., Dahlgren et al., "Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability" J Biol Chem. 30 de agosto de 2002;277(35):32046-53. Epub 10 de junio de 2002; LeVine H 3°. "Alzheimer's beta-peptide oligomer formation at physiologic concentrations" Anal Biochem. 1 de diciembre de 2004;335(1):81-90; Shrestha et al., "Amyloid beta peptide adversely affects spine number and motility in hippocampal neurons" Mol Cell Neurosci. noviembre de 2006;33(3):274-82. Epub 8 de septiembre de 2006; Puzzo et al., "Amyloid-beta peptide inhibits activation of the nitric oxide/cGMP/cAMP-responsive element-binding protein pathway during hippocampal synaptic plasticity" J Neurosci. 20 de julio de 2005;25(29):6887-97; Barghorn et al., "Globular amyloid beta-peptide oligomer - a homogenous and stable neuropathological protein in Alzheimer's disease" J Neurochem. noviembre de 2005;95(3):834-47. Epub 31 de agosto de 2005; Johansson et al., Physicochemical characterization of the Alzheimer's disease related peptides A beta 1-42 Arctic and A beta 1-42wt. FEBS J. Junio de 2006;273(12):2618-30], así como oligómeros de Abeta derivados del cerebro (Véase, p. ej., Walsh et al., Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. Nature (2002). 416, 535-539; Lesne et al., A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. Nature. 16 de marzo de 2006;440(7082):352-7; Shankar et al., Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. Nat Med. agosto de 2008;14(8):837-42. Epub 22 de junio de 2008) servirán como controles positivos. Los controles de calidad de los preparados de oligómeros consisten en transferencias Western para determinar intervalos de tamaño y concentraciones relativas de oligómeros, y el ensayo de MTT para confirmar la aceleración de la exocitosis sin toxicidad. La toxicidad se vigila en cada uno de los ensayos basado en imágenes a través de la cuantificación de la morfología del núcleo visualizada con el colorante DAPI de unión a ADN (Invitrogen). Los núcleos que son fragmentados se consideran que se encuentran en apoptosis de etapa tardía (Majno y Joris Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. Am J Pathol 1995; 146:3-16)). Se rechazan lotes de péptidos que producen intervalos de tamaños de péptidos inusuales o una toxicidad significativa a concentraciones estándares en neuronas.

Procesamiento de imágenes

Las imágenes fueron capturadas y analizadas con la plataforma de microscopio automatizado Cellomics VTI, utilizando el algoritmo Neuronal Profiling. Para el análisis estadístico se utilizó una comparación por pares de Tukey-Kramer con varianza desigual.

50 Borrones de transferencia Western

Muestras que contienen Abeta 1-42 se diluyeron (1:5) en tampón de muestra marcador de pista no reductor (Pierce nº 1859594). Una muestra de 30 microlitros (μ L) se cargó en un gel de Tris-HCl al 4-15% prefabricado de dieciocho pocillos (BIORAD nº 345-0028). La electroforesis se realizó en un sistema de gel prefabricado BIO-RAD Criterion

utilizando tampón de Tris-glicina a 125 voltios (V) durante 90 minutos. Los geles se transfirieron a membranas de nitrocelulosa 0,2 µm en Tris-glicina/tampón metanol al 10% a 30V durante 120 minutos. Las membranas se hirvieron durante 5 minutos en una disolución de PBS y se bloquearon durante la noche con disolución de TBS/leche al 5% a 4°C. La membrana se sondeó con 6E10-HRP (Covance nº SIG-39345) diluida a 10 µg/ml en disolución de TBS/leche al 1% durante una hora a temperatura ambiente. La membrana se lavó tres veces durante 40 minutos en cada caso con una disolución de TBS/tween-20 al 0,05% y se desarrolló con reactivo ECL (BIO-RAD nº 162- 0112) durante 5 minutos. La adquisición de imágenes se realizó en un sistema de formación de imágenes Alpha Innotech FluorChem Q cuantitativo y se analizó con el software AlphaView Q.

Estudios de PK:

- 10 Estudios de PK se realizan en CEREP Inc de Redmond WA, de acuerdo con sus protocolos estándares: Las muestras de plasma fueron procesadas utilizando la precipitación de acetonitrilo y se analizaron mediante HPLC-MS o HPLC-MS/MS. Se registraron las áreas de los picos, y las concentraciones del compuesto de ensayo en las muestras de plasma desconocidas se determinaron utilizando la curva de calibración respectiva. Se determinó el intervalo lineal reportable del ensayo, junto con el límite inferior de cuantificación (LLQ).

- 15 *Espectroscopía de RMN y espectrometría de masas:*

- Las fracciones activas fueron analizadas mediante ¹H RMN (espectrómetro de RMN Varian 500 MHz) y los compuestos purificados se caracterizaron utilizando una combinación 1D y 2D de experimentos de ¹H RMN y experimentos de ¹³C RMN. La prueba de la estructura se obtuvo utilizando estas técnicas de RMN en combinación con espectrometría de masas de baja resolución para determinar el peso molecular y la espectrometría de masas de alta resolución (Thermo Finnigan LCQ Ion trap) para determinar la composición de materia.

El Compuesto Ejemplo 1 demostró bloquear parcialmente la unión del ligando de oligómero de Abeta a las neuronas en un 24% de acuerdo con el ensayo de unión (utilizando el algoritmo de procesamiento de imágenes).

Ejemplo CC: Estudios farmacocinéticos

- 25 Los estudios farmacocinéticos se realizaron de acuerdo con los siguientes protocolos: Las muestras de plasma fueron procesadas utilizando la precipitación de acetonitrilo y se analizaron mediante HPLC-MS o HPLC-MS/MS. Se registraron las áreas de los picos, y las concentraciones de compuesto de ensayo en las muestras de plasma desconocidas se determinaron utilizando la curva de calibración respectiva. Se determinó el intervalo lineal reportable del ensayo, junto con el límite inferior de cuantificación (LLQ). Por ejemplo, se determinó que el Compuesto de Ejemplo 1 tiene una vida media de 46 minutos en el plasma de ratas cuando se inyectó por vía intravenosa a 1 mg/kg.

Ejemplo DD: Un ensayo de rastreo funcional basado en neuronas primarias para detectar bloqueadores de oligómeros de Abeta de moléculas pequeñas.

- 35 Neuronas de rata primarias, cultivadas durante al menos 3 semanas *in vitro* fueron elegidas como la base para este ensayo de rastreo. Estas neuronas expresan el complemento completo de proteínas sinápticas características de las neuronas en el cerebro maduro, y exhiben una compleja red de señalización eléctrica dependiente de la actividad. Las neuronas y glía en cultivos de este tipo tienen redes de señalización molecular que exhiben un excelente registro con un circuitaria del cerebro intacto, y por esta razón se han utilizado durante más de dos décadas como un sistema modelo para el aprendizaje y la memoria (Véase, p. ej., Kaech S, Banker G. Culturing hippocampal neurons. Nat Protoc. 2006;1(5):2406-15. Epub 11 de enero de 2007; véase también Craig AM, Graf ER, Linhoff MW. How to build a central synapse: clues from cell culture. Trends Neurosci. enero de 2006;29(1):8-20. Epub 7 de diciembre de 2005. Review). Sistemas más complejos tales como cortes de cerebro agudos u organotípicos son muy útiles, pero no son susceptibles a un rastreo de alto rendimiento. Líneas de células neuronales inmortalizadas o transformadas son susceptibles a un rastreo de alto rendimiento, pero no replican la señalización dependiente del estado electrofisiológico de cultivos neuronales primarios y es improbable que modelen adecuadamente las alteraciones sutiles en esta señalización que son provocadas por oligómeros durante las manifestaciones más tempranas del estado patológico (Véase, p. ej., Görtz P, Fleischer W, Rosenbaum C, Otto F, Siebler M. Neuronal network properties of human teratocarcinoma cell line-derived neurons. Brain Res. 20 de agosto de 2004;1018(1):18-25). Por esta razón, los cultivos neuronales primarios fueron escogidos debido a su capacidad para ser utilizado en rastreos de gran rendimiento y a la fidelidad de lo que ocurre *in vivo*.

- 50 Formazán reducido era primero visible en vesículas intracelulares (Figura 1 A). Ejemplo de neuronas llenas de vesículas marcadas después de la endocitosis del colorante y la reducción en un producto púrpura insoluble. (Barra

de escala = 20 micras en la Figura 1A). La exocitosis con formazán final fue acelerada a través de oligómeros de Abeta en las neuronas del hipocampo maduras *in vitro* (Figura 1B).

Microfotografía de ejemplo de neuronas cubiertas con colorante púrpura insoluble que han sido extrudidas mediante exocitosis. El colorante precipitó en el entorno acuoso del cultivo y se formaron cristales en forma de aguja en la superficie de la neurona. (Figura 1B). La tasa de endocitosis fue alterada en presencia de oligómeros de Abeta. (Figura 1C) La tasa de exocitosis fue alterada en presencia de oligómeros de Abeta (Figura 1D).

Dado que los déficits sinápticos y de memoria, y no la muerte celular generalizada, predominan en las etapas más tempranas de la enfermedad de Alzheimer, se pueden utilizar ensayos que miden estos cambios para descubrir inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad de los oligómeros. El ensayo de MTT se puede utilizar como una medida de la toxicidad en cultivos. Sales de tetrazolio amarillas fueron endocitosadas por las células y reducidas a formazán púrpura insoluble en la vía endosomal. El nivel de formazán púrpura era un reflejo del número de células que se metabolizan activamente en el cultivo, y la reducción en la cantidad de formazán se tomó como una medida de la muerte celular o la toxicidad metabólica en cultivo. Cuando se observa a través de un microscopio, el formazán púrpura era primero visible en vesículas intracelulares que llenan la célula (Figura 1A). Con el tiempo, las vesículas se exocitaron y el formazán precipitó como cristales en forma de aguja sobre la superficie externa de la membrana plasmática a medida que el formazán insoluble era expuesto al entorno de los medios acuosos (Figura 1B). Las células responden a niveles subletales de oligómeros de Abeta selectivamente acelerando la tasa de exocitosis de formazán reducido, al tiempo que no afectan a la tasa de endocitosis, que se puede ver en neuronas primarias maduras *in vitro* y se cuantifican estos cambios morfológicos a través de microscopía automatizada y procesamiento de imágenes. En un punto dado en el tiempo después de la adición de sal de tetrazolio al pocillo del cultivo, las células tratadas con vehículo tenían la apariencia de las de la Figura 1A, mientras que las células tratadas con oligómeros de Abeta tenían la apariencia de las de la Figura 1B. Bajo estas circunstancias, no se produjo un cambio global en la cantidad total de formazán reducido, simplemente un desplazamiento en su morfología. Este ensayo es sensible a niveles bajos de oligómeros que no provocan la muerte celular.

La evidencia sugiere que la reducción mediada por oligómeros de Abeta en la expresión del receptor de la superficie neuronal mediada por el tráfico de membrana son la base para la inhibición de oligómeros de medidas electrofisiológicas de plasticidad sináptica (LTP) y, por lo tanto, del aprendizaje y la memoria (Véase Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, Sisodia S, Malinow R. APP processing and synaptic function. *Neuron*. 27 de marzo de 2003;37(6):925-37; y Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, Malinow R. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*. 7 de diciembre de 2006;52(5):831-43). Los cambios en la medición de la tasa de tráfico de la membrana inducida por oligómeros a través de desplazamientos morfológicos de formazán han sido utilizados en líneas celulares para descubrir fármacos que bloquean oligómeros de Abeta [Maezawa I, Hong HS, Wu HC, Battina SK, Rana S, Iwamoto T, Radke GA, Pettersson E, Martin GM, Hua DH, Jin LW. A novel tricyclic pyrone compound ameliorates cell death associated with intracellular amyloid-beta oligomeric complexes. *J Neurochem*. Julio de 2006;98(1):57-67; Liu Y, Schubert D. Cytotoxic amyloid peptides inhibit cellular 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) reduction by enhancing MTT formazan exocytosis. *J Neurochem*. diciembre de 1997;69(6):2285-93; Liu Y, Dargusch R, Banh C, Miller CA, Schubert D. Detecting bioactive amyloid beta peptide species in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. noviembre de 2004;91(3):648-56; Liu Y, Schubert D. Treating Alzheimer's disease by inactivating bioactive amyloid beta peptide. *Curr Alzheimer Res*. abril de 2006;3(2):129-35; Rana S, Hong HS, Barrigan L, Jin LW, Hua DH. Syntheses of tricyclic pyrones and pyridinones and protection of Abeta-peptide induced MC65 neuronal cell death. *Bioorg Med Chem Lett*. 1 de febrero de 2009;19(3):670-4. Epub 24 de diciembre de 2008; y Hong HS, Maezawa I, Budamagunta M, Rana S, Shi A, Vassar R, Liu R, Lam KS, Cheng RH, Hua DH, Voss JC, Jin LW. Candidate anti-Abeta fluorine compounds selected from analogs of amyloid imaging agents. *Neurobiol Aging*. 18 de noviembre de 2008 (Epub antes de la impresión)] that lower Abeta brain levels in rodents in vivo [Hong HS, Rana S, Barrigan L, Shi A, Zhang Y, Zhou F, Jin LW, Hua DH. Inhibition of Alzheimer's amyloid toxicity with a tricyclic pyrone molecule in vitro and in vivo. *J Neurochem*. febrero de 2009;108(4):1097-1108].

El ensayo de exocitosis fue adaptado para uso con cultivos neuronales primarios maduros cultivados durante 3 semanas *in vitro*. Los oligómeros de Abeta provocaron una disminución dependiente de la dosis en la cantidad de vesículas intracelulares (puntos lagrimales) llenos de formazán púrpura reducido (Figura 2A, cuadrados; la dosis de 3 μ M corresponde a la imagen en la Figura 2C), medida a través del procesamiento de imágenes utilizando un sistema de microscopía automatizada Celloomics VTI. El aumento de la cantidad de oligómeros de Abeta resultó finalmente en una toxicidad manifiesta. Por lo tanto, la concentración de oligómeros de Abeta neuroactivos era mucho menor que la que provocaba la muerte de las células. Esta disminución puede ser bloqueada por la adición de cantidades estequiométricas de anticuerpo monoclonal anti-Abeta 6E10 (IgG) a los cultivos antes de la adición del oligómero (Figura 2A, círculo; el círculo corresponde a la imagen en la Figura 2D; anticuerpo solo [triángulo de abajo] no tiene efecto alguno sobre las neuronas). Se han sometido a ensayo varios compuestos de los que se ha informado que bloquean los efectos de oligómeros de Abeta, incluyendo el azúcar-alcohol escilo-inositol (AZD-103),

el antagonista de nAChR bromuro de hexametonio y los antagonistas de NMDAR MK-801 y ninguno era activo (Fenili et al., '07, Calabrese et al., '06, LeCor et al., '07).

El ensayo fue optimizado para el comportamiento en placas de microtitulación de 384 pocillos con la robótica automatizada de manipulación de líquidos para el formateado del compuesto y la estampación de la placa de ensayo, logrando rutinariamente una separación doble estadísticamente significativa entre el vehículo y las neuronas tratados con oligómeros de Abeta (test-t de Student, varianza desigual). Los compuestos se añadieron a las neuronas primero, y luego se añadieron oligómeros. Cuando se configura de esta manera el ensayo era capaz de detectar compuestos que actúan a través de la interrupción de oligómeros, la inhibición de la unión de oligómeros a las neuronas o la neutralización de los mecanismos de transducción de señales de acción iniciada por la unión de oligómeros.

Los compuestos se consideraron activos si bloquean significativamente cambios mediados por Abeta en el tráfico de membrana, pero no afectan de manera significativa el tráfico de membrana cuando se dosifica por su cuenta. Un ejemplo se muestra en la Figura 2B; el Compuesto Ejemplo 2 inhibe los efectos de oligómeros en el tráfico de membrana con una CE_{50} de 7 μ M.

La Figura 2A muestra una disminución dependiente de la dosis de vesículas llenas de formazán intracelulares (puntos lagrimales) provocada por la aceleración del tratamiento del oligómero Abeta 42 de exocitosis (cuadrados). Los efectos de oligómeros fueron bloqueados por IgG anti-Abeta (círculo y triángulo arriba; círculo se refiere a cantidad esteica de IgG, es decir, 3 μ M de A β y 1,5 μ M de IgG; triángulo arriba se refiere a IgG sub-esteica, es decir, 3 μ M de A β y 0,5 μ M de IgG). La propia IgG (triángulo abajo) no tiene efecto alguno. La Figura 2B muestra el Compuesto Ejemplo 2, que inhibe los efectos de oligómeros en el tráfico de membrana. La figura 2C muestra micrografías representativas de las neuronas del hipocampo 21 DIV *in vitro* que muestran los efectos de oligómeros en el tráfico de membrana (que corresponde a punto de datos 3 μ M en la Figura 2A); y la Figura 2D muestra el bloqueo por parte de anticuerpos anti-Abeta (correspondientes al círculo en la Figura 2A). Los datos eran la media de 3 experimentos. Barra de escala = 20 micras en la Figura 2D.

Ejemplo EE: Ensayo de Acondicionamiento al Miedo

El Compuesto Ejemplo 2 se sometió a ensayo en un modelo animal de una tarea de comportamiento dependiente de la memoria, conocida como acondicionamiento al miedo. El protocolo de estudio fue diseñado en base a los protocolos publicados (Véase, p. ej. Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fa M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O. Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. J Neurosci. 31 de diciembre de 2008;28(53):14537-45). La formación de recuerdos contextuales depende de la integridad de las estructuras del lóbulo temporal medio tales como el hipocampo. En este ensayo los ratones fueron entrenados para recordar que un contexto particular saliente (estímulo condicionado; CS) se asocia con un evento aversivo, en este caso un leve choque en la pata (el estímulo no condicionado, US). Los animales que muestren un buen aprendizaje expresarán un aumento en el comportamiento de congelación cuando se coloca de nuevo en el mismo contexto. Esta congelación está ausente en un contexto nuevo. El aumento de la congelación en el contexto indica una fuerte formación de la memoria dependiente del hipocampo en animales. La memoria ensayada en el Acondicionamiento al Miedo es sensible a las elevaciones de A β soluble. La Figura 3 muestra los resultados de la administración de oligómeros de Abeta (barra marcada con "a") durante el entrenamiento resulta en déficits de memoria cuando los animales se someten a ensayo 24 más tarde, en comparación con la administración del vehículo (barra marcada con "b"). El Ejemplo Compuesto 2 era efectivo para detener los efectos mediados por oligómeros de Abeta en el tráfico de membrana (Figura 3). Cuando se administra a los animales antes de la administración de oligómeros de Abeta, el Compuesto Ejemplo 2 bloqueaba los efectos de oligómeros en la memoria de una manera dependiente de la dosis. El compuesto bloqueó completamente los déficits de memoria mediados por oligómeros a la dosis 2 pmol (Figura 3, barra marcada con "d"). Esta eficacia del comportamiento demuestra que el ensayo de tráfico de membrana es capaz de predecir qué compuestos serán eficaces en el tratamiento de la pérdida de la memoria del comportamiento provocada por oligómeros. El modelo de estado de miedo para la memoria se realizó como se describe en este memoria.

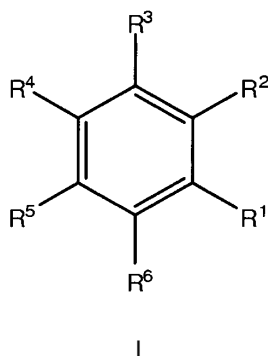
La Figura 3 muestra que Abeta produce déficits significativos en la formación de la memoria la frente a vehículo ($p < 0,05$) en la tarea de memoria condicionada al miedo contextual. La Figura 3 muestra que la dosis de 2 pmol del Compuesto Ejemplo 2 + Abeta (200 nM) bloqueó completamente el efecto de Abeta en la memoria ($p < 0,05$, ANOVA de una vía, comparación post hoc con corrección de Bonferroni). No se observó efecto alguno del compuesto (datos no mostrados). No se observaron cambios en el comportamiento adversos a cualquier dosis.

Ejemplo FF: Ensayo de tráfico de membrana:

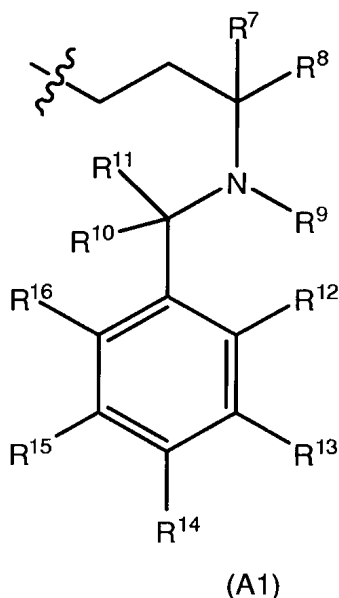
5 Conjuntos de Abeta fueron aislados de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) o de pacientes normales. Los conjuntos de Abeta se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para modular el tráfico de membrana. Conjuntos de Abeta HMW (> 100 KDa) aislados de pacientes con AD no afectan al tráfico de membrana (no mostrados). Conjuntos de Abeta IMW (10-100 KDa) aislados de pacientes con AD afectan significativamente al tráfico de membrana (Figura 4). Conjuntos de Abeta IMW aislados de individuos normales emparejados por edad no afectan al tráfico de membrana (Figura 4). El Compuesto Ejemplo 2 no tiene efecto alguno sobre los conjuntos de Abeta aislados de individuos normales emparejados por edad (Figura 4). El Compuesto Ejemplo 2 bloqueó significativamente los efectos de tráfico de conjuntos de Abeta derivados de cerebros AD (Figura 4).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 R^1 es (A1):



- R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), NH (cicloalquilo C_{3-7}), N (alquilo $C_{1-4})_2$, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), SH, S(alquilo C_{1-6}), $C(O)OR^a$, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$,
 R^7 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^8 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^9 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^{11} es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, OH, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), NH (cicloalquilo C_{3-7}), N (alquilo $C_{1-4})_2$, $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), SH, S(alquilo C_{1-6}), $C(O)OR^{a1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$,
 cada uno de los R^a se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente

entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

cada uno de los R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^c y R^d se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

cada uno de los R^{a1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

cada uno de los R^{b1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^{c1} y R^{d2} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

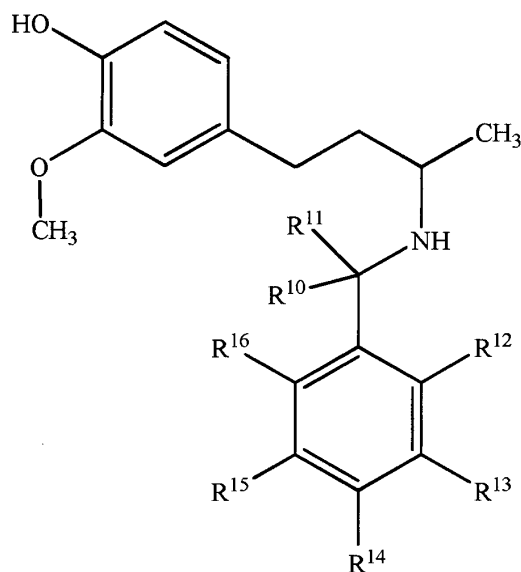
o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, con la condición de que

- (a) dos de R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionen independientemente entre OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; y
- (b) al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ sea distinto de H.

2. Un compuesto que es 4-(3-(4-clorobencilamino)butil)-2-metoxifenol o 4-(3-(4-trifluorometilamino)bencilamino)butil)-2-metoxifenol, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

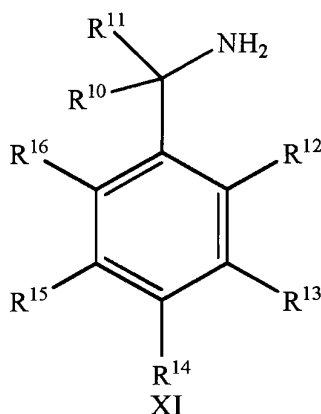
3. El compuesto de la reivindicación 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una pureza mayor que 80%, 90%, 95% o 99% en peso.

4. Un método de preparar una composición que comprende un compuesto de Fórmula IIa:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende
(a) hacer reaccionar un aceite de jengibre con una amina de Fórmula XI:



XI

bajo condiciones de aminación reactivas para producir el compuesto de Fórmula IIa; y

(b) aislar una composición que comprende el compuesto de Fórmula IIa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la composición comprende al menos 80%, 85%, 90% o 95% en peso del compuesto de Fórmula IIa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{10} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^{11} es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halo, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(cicloalquilo C₃₋₇), N(alquilo C₁₋₄)₂, NHC(O)(alquilo C₁₋₄), SH, S(alquilo C₁₋₆), C(O)OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

cada uno de los R^{a1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

cada uno de los R^{b1} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los

- alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 5 R^{c1} y R^{d2} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada uno de los alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 10 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; con la condición de que al menos uno de R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ sea distinto de H.
- 15
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
- 20
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de inhibir, tratar y/o reducir el deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer en un paciente, opcionalmente en donde el método de inhibir, tratar y/o reducir el deterioro cognitivo y/o la enfermedad de Alzheimer comprende inhibir, tratar o reducir uno o más síntomas de deterioro cognitivo seleccionados del grupo que consiste en pérdida de memoria, confusión, deterioro del juicio, cambios de personalidad, desorientación y pérdida de
- 25 habilidades lingüísticas.

Figura 1

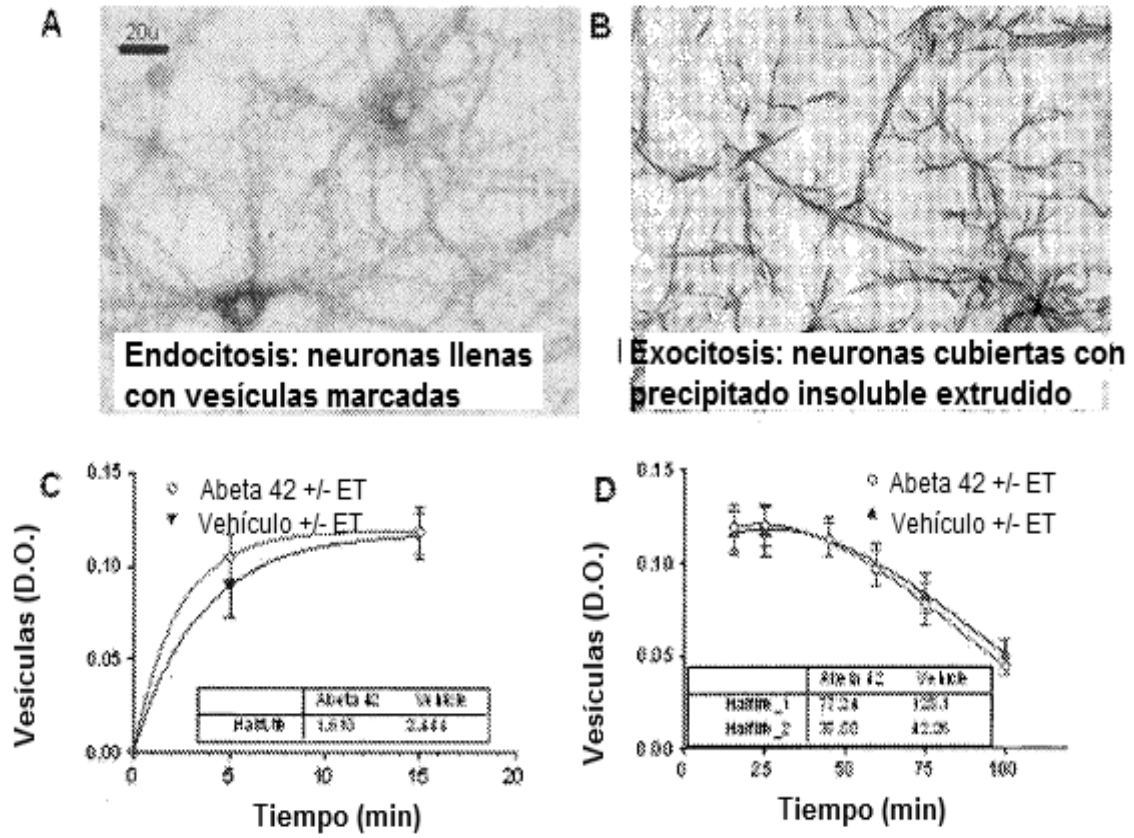


Figura 2

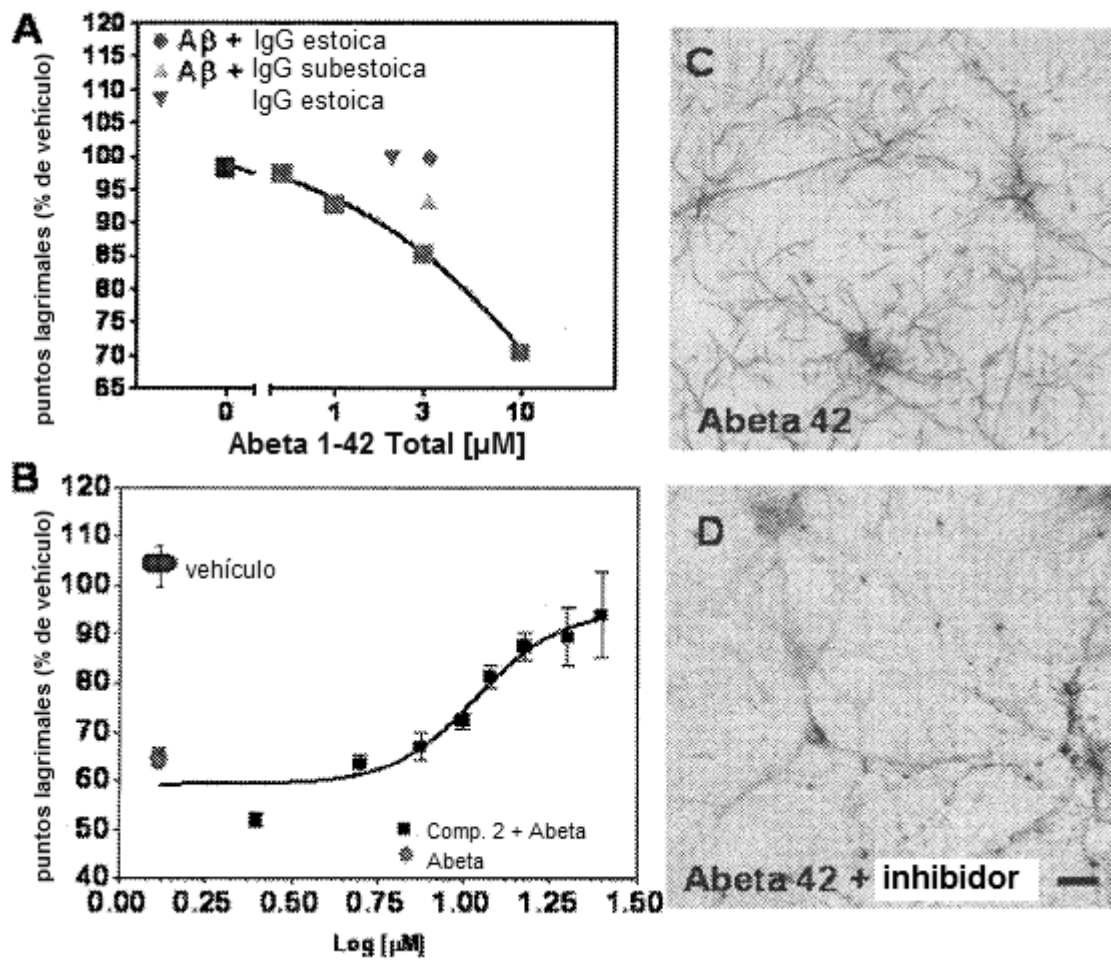
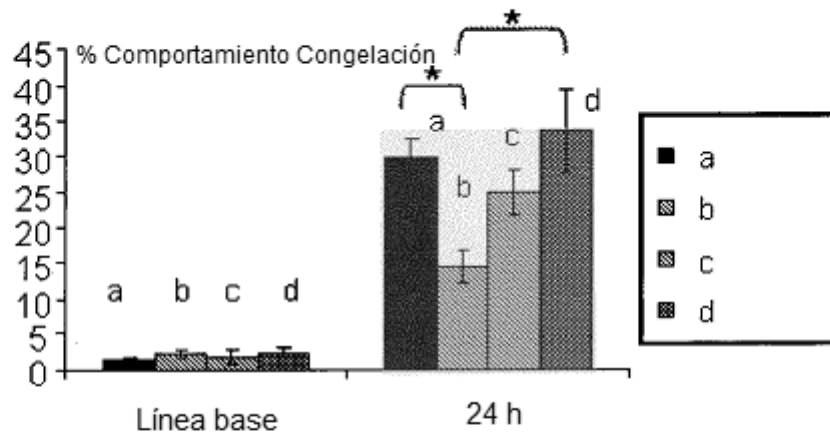


Figura 3**Acondicionamiento de Miedo Contextual**

- a. Vehículo (N=10)
- b. Abeta (N = 10)
- c. Compuesto Ejemplo 2 (1 pmol) + Abeta (N = 12)
- d. Compuesto Ejemplo 2 (2 pmol) + Abeta (N = 9)

Figura 4