

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 014**

51 Int. Cl.:

C07D 231/38 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 277/42 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2007** **E 09164401 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016** **EP 2108644**

54 Título: **Derivados de N-(metil)-piridin-2-amina para el tratamiento de enfermedades asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide**

30 Prioridad:

24.11.2006 EP 06024427

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

20.10.2016

73 Titular/es:

**AC IMMUNE S.A. (100.0%)
EPFL Innovation Park Building B
1015 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**FROESTL, WOLFGANG;
SREENIVASACHARY, NAMPALLY;
LOHMANN, SOPHIE;
LOPEZ DEBER, MARIA PILAR;
MUHS, ANDREAS y
PIHLGREN BOSCH, MARIA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 587 014 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

Derivados de N-(metil)-piridin-2-amina para el tratamiento de enfermedades asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que pueden emplearse en el tratamiento de un grupo de trastornos y anormalidades asociadas a la proteína amiloide, tal como la enfermedad de Alzheimer, y de enfermedades o afecciones asociadas a las proteínas de tipo amiloide. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide. También se describe un método de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades oculares asociadas a anormalidades/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociado a anormalidades/cambios patológicos relacionadas con el β amiloide en los tejidos del sistema visual, como la degradación neuronal. Dichas anormalidades patológicas, por ejemplo, en diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficit visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico que conduce a glaucoma; la lente que conduce a la catarata debido a la deposición de beta-amiloide; la lente del vítreo a amiloidosis oculares; la retina conduce a la degeneración retiniana primaria y la degeneración macular, la degeneración macular relacionada con la edad de ejemplo; el nervio óptico que conduce a las drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y la neuritis óptica; y la córnea que conduce a la distrofia reticular.

25 Muchas enfermedades del envejecimiento se basan en o se asocian a proteínas amiloides o de tipo amiloide y se caracterizan, en parte, por la acumulación de depósitos extracelulares de amiloide o material amiloide como que contribuyen a la patogénesis, así como la progresión de la enfermedad. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer (AD), las enfermedades o afecciones caracterizadas por una pérdida de la capacidad de la memoria cognitiva, tales como, por ejemplo, deterioro cognitivo suave leve (MCI), demencia de cuerpo de Lewy, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés); el complejo de Parkinson-demencia Guam. Otras enfermedades que se basan en o se asocian a proteínas de tipo amiloide, son la parálisis supranuclear progresiva, la esclerosis múltiple; la enfermedad de Creutzfeldt Jacob, la enfermedad de Parkinson, la demencia relacionada con el VIH, la ELA (esclerosis lateral amiotrófica), miositis por cuerpos de inclusión (IBM), la diabetes inicio adulto; amiloidosis cardíaca senil; tumores endocrinos, y otras enfermedades, que incluye enfermedades oculares asociadas a amiloide que tienen como diana a diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual, que incluye déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico, que incluye glaucoma; la lente, que incluye cataratas debido a deposición β -amiloide; el vítreo, que incluye amiloidosis ocular; la retina, que incluye degeneraciones de la retina primarias y la degeneración macular relacionada con la edad, en particular degeneración macular; el nervio óptico, incluyendo las drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y la neuritis óptica; y el córnea, que incluye la distrofia reticular.

40 Aunque la patogénesis de estas enfermedades puede ser diversa, sus depósitos característicos a menudo contienen muchos componentes moleculares compartidos. En un grado significativo, esto puede ser atribuible a la activación local de las vías proinflamatorias lo que conduce a la deposición simultánea de componentes activados del complemento, reactantes de fase aguda, moduladores inmunes, y otros mediadores de la inflamación.

45 La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurológico pensado principalmente para ser causada por placas amiloides, una acumulación de depósito anormal de proteínas en el cerebro. El tipo más frecuente de amiloide encontrado en el cerebro de individuos afectados se compone principalmente de fibrillas de $A\beta$. La evidencia científica demuestra que un aumento en la producción y acumulación de la proteína beta-amiloide en placas conduce a la muerte de las células nerviosas, lo que contribuye al desarrollo y progresión de la EA. La pérdida de células nerviosas en zonas del cerebro estratégicas, a su vez, causa la reducción de los neurotransmisores y deterioro de la memoria. Las proteínas principalmente responsables de la acumulación de placa incluyen la proteína precursora amiloide (APP) y dos presenilinas (presenilina I y presenilina II). La escisión secuencial de la proteína precursora amiloide (APP), que se expresa constitutivamente y catabolizada en la mayoría de las células, por las enzimas β y γ secretasa conduce a la liberación de un péptido $A\beta$ de 39 a 43 aminoácidos. La degradación de APP probablemente aumenta su propensión a agregarse en placas. Es especialmente el fragmento $A\beta$ (1-42) que tiene una alta propensión de los agregados de construcción debido a dos muy hidrófobo residuos de aminoácidos en su extremo C-terminal. Por lo tanto, el fragmento $A\beta$ (1-42) se cree que está principalmente implicada y es responsable para la iniciación de la formación de placas neuríticas en AD y de tener, por lo tanto, un alto potencial patológico. Existe por lo tanto una necesidad de moléculas específicas que pueden dirigirse y difundir la formación de placa amiloide.

60 Los síntomas de la AD se manifiestan lentamente y el primer síntoma solo pueden ser falta de memoria leve. En esta etapa, los individuos pueden olvidar los acontecimientos recientes, las actividades, los nombres de personas o cosas conocidas y pueden no ser capaces de resolver problemas matemáticos sencillos. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas son más fácilmente visibles y se vuelven lo suficientemente graves como para provocar a las personas con AD o sus familiares a buscar ayuda médica. Los síntomas de la etapa media de la AD incluyen olvidar

cómo hacer tareas simples, tales como el aseo, y desarrollar problemas para hablar, entender, leer o escribir. Los pacientes con AD en la etapa posterior pueden volverse ansiosos o agresivos, pueden alejarse de la casa y en última instancia, necesitar atención total.

5 En la actualidad, la única manera definitiva para diagnosticar la AD es identificar placas y ovillos en el tejido cerebral en una autopsia después de la muerte del individuo. Por lo tanto, los médicos sólo pueden hacer un diagnóstico de "posible" o "probable" AD mientras la persona todavía está viva. Usando los métodos actuales, los médicos pueden diagnosticar la AD correctamente hasta el 90 por ciento de las veces usando varias herramientas para diagnosticar AD "probable". Los médicos hacen preguntas acerca de la salud de la persona en general, problemas médicos anteriores, 10 y la historia de cualquier dificultad que la persona que lleva a cabo las actividades diarias. Pruebas de comportamiento de la memoria, resolución de problemas, la atención, el conteo y el lenguaje proporcionan información acerca de la degeneración cognitiva y pruebas médicas, tales como pruebas de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo y los escáneres cerebrales pueden proporcionar alguna información adicional.

15 La gestión de la AD consiste en tratamientos basados en la medicación y no farmacológicos. Los tratamientos dirigidos a cambiar el curso de la enfermedad subyacente (retrasar o revertir la progresión) han sido hasta ahora infructuosos. Los medicamentos que restauran el déficit (defecto), o el mal funcionamiento, en los mensajeros químicos de las células nerviosas (neurotransmisores), en particular, los inhibidores de la colinesterasa (ChEI), tales como tacrina y rivastigmina, se han demostrado que mejoran los síntomas. Los ChEI impiden la degradación enzimática de los 20 neurotransmisores que aumenta la cantidad de mensajeros químicos disponibles para transmitir las señales nerviosas en el cerebro.

Para algunas personas en las etapas inicial e intermedia de la enfermedad, los medicamentos tacrina (Cognex, Morris Plains, Nueva Jersey), donepezilo (ARICEPT®, Tokio, JP), rivastigmina (Exelon®, East Hanover, NJ), galantamina (o 25 REMINYL®, Nueva Brunswick, NJ) puede ayudar a prevenir algunos síntomas empeoren durante un tiempo limitado. Otro medicamento, la memantina (Namenda, Nueva York, Nueva York), ha sido aprobado para el tratamiento de la AD de moderada a severa. Los medicamentos también están disponibles para hacer frente a las manifestaciones psiquiátricas de la AD. Además, algunos medicamentos pueden ayudar a controlar los síntomas del comportamiento de AD como el insomnio, agitación, deambulación, la ansiedad y la depresión. El tratamiento de estos síntomas a menudo hace a los pacientes más cómodo y hace más fácil su cuidado para los cuidadores. Por desgracia, a pesar de 30 los avances terapéuticos significativos que demuestran que esta clase de agentes es consistentemente mejor que un placebo, la enfermedad sigue avanzando, y el efecto medio sobre el funcionamiento mental sólo ha sido modesto. Muchos de los fármacos utilizados en la medicación AD tales como, por ejemplo, los ChEI también tienen efectos secundarios que incluyen la disfunción gastrointestinal, toxicidad hepática y pérdida de peso.

35 Otras enfermedades que se basan en o están asociadas a la acumulación y el depósito de proteína tipo amiloide son deterioro cognitivo suave, demencia de cuerpo de Lewy (LBD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis de cuerpos de inclusión (IBM) y degeneración macular, en particular degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

40 El deterioro cognitivo suave (MCI) es una expresión general más comúnmente definida como un trastorno sutil pero medible de la memoria. Una persona con MCI experimenta problemas de memoria mayores que los normalmente esperados con el envejecimiento, pero no muestra otros símbolos de demencia, tal como juicio o razonamiento deteriorado.

45 La demencia de cuerpos de Lewy (LBD) es un trastorno neurodegenerativo que puede ocurrir en personas mayores de 65 años de edad, que suele causar síntomas de deterioro cognitivo (pensamiento) y cambios de comportamiento anormal. Los síntomas pueden incluir deterioro cognitivo, signos neurológicos, trastornos del sueño e insuficiencia autonómica. El deterioro cognitivo es el elemento que presente de LBD en la mayoría de los casos. Los pacientes tienen episodios recurrentes de la confusión que empeoran progresivamente. La fluctuación de la capacidad cognitiva se asocia a menudo al cambio de grados de atención y alerta. El deterioro cognitivo y las fluctuaciones de pensamiento 50 pueden variar en cuestión de minutos, horas o días.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se caracteriza por la degeneración de neuronas motrices superiores e inferiores. En algunos pacientes con ELA, puede presentarse la demencia o afasia (ALS-D). La demencia es comúnmente una 55 demencia frontotemporal (FTD), y muchos de estos casos tienen inclusiones positivas a ubiquitona, negativas a tau en neuronas del giro dentado y las capas superficiales de la lóbulos frontal y temporal.

La miositis de cuerpos de inclusión (IBM) es una enfermedad incapacitante que normalmente se encuentran en las personas mayores de 50 años, en la que las fibras musculares desarrollan inflamación y comienzan a atrofiarse, pero 60 en la que el cerebro está a salvo y los pacientes conservan su plena intelecto. Se encontraron que se incrementan dos enzimas que intervienen en la producción de la proteína β amiloide en el interior de las células musculares de los pacientes con esta enfermedad muscular progresiva, más común de las personas mayores, en el que también se incrementa la β amiloide.

65 La degeneración macular es una enfermedad común del ojo que provoca el deterioro de la mácula, que es la zona central de la retina (el tejido de papel fino en la parte posterior del ojo donde las células sensibles a la luz envían

- señales visuales al cerebro). La visión aguda, clara, 'directo' se procesa por la mácula. El daño a la mácula da como resultado el desarrollo de los puntos ciegos y de visión borrosa o distorsionada. La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una causa importante de discapacidad visual en los Estados Unidos y para personas mayores de 65 años de edad es la principal causa de ceguera legal entre los caucásicos. Aproximadamente 1,8 millones de estadounidenses mayores de 40 años tienen AMD avanzada, y otros 7,3 millones de personas con degeneración macular intermedia están en riesgo sustancial de pérdida de la visión. El gobierno estima que en 2020 habrá 2,9 millones de personas con degeneración macular avanzada. Las víctimas de AMD se sorprenden y se frustran al averiguar lo poco que se conoce sobre las causas y el tratamiento de esta enfermedad cegadora.
- Hay dos formas de degeneración macular: La degeneración macular seca y la degeneración macular húmeda. La forma seca, en la que las células de la mácula comienzan lentamente a descomponerse, se diagnostica en el 85 por ciento de los casos de degeneración macular. Ambos ojos están normalmente afectados por AMD seca, aunque uno puede perder la visión del ojo mientras que el otro ojo permanece sin afectar. Las drusas, que son depósitos amarillos debajo de la retina, son los primeros signos comunes de la AMD seca. El riesgo de desarrollar degeneración macular seca avanzada o mojados aumenta conforme se incrementa el número o tamaño de los aumentos de drusas. Es posible que la AMD seca avance y cause pérdida de la visión sin convertirse en la forma húmeda de la enfermedad; Sin embargo, también es posible que la AMD seca de etapa temprana cambie súbitamente a la forma húmeda.
- La forma húmeda, aunque solo representa el 15 por ciento de los casos, da como resultado el 90 por ciento de la ceguera, y se considera AMD avanzada (no hay etapa temprana o intermedia de la AMD húmeda). La AMD húmeda siempre se precede por la forma seca de la enfermedad. A medida que la forma seca empeora, algunas personas empiezan a tener vasos sanguíneos anormales que crecen detrás de la mácula. Estos vasos son muy frágiles y se fuga de líquido y sangre (de ahí la degeneración macular "húmeda"), causando daños a la mácula rápida.
- La forma seca de la AMD causará inicialmente, a menudo, visión ligeramente borrosa. El centro de visión, en particular puede después llegar a ser borroso y esta región crece más grande conforme progresa la enfermedad. No se pueden percibir los síntomas si solo está afectado un ojo. En la AMD húmeda, las líneas rectas pueden aparecer onduladas y puede presentarse rápidamente la pérdida de visión central.
- El diagnóstico de la degeneración macular normalmente implica un examen con dilatación del ojo, prueba de agudeza visual, y una visión de la parte posterior del ojo mediante un procedimiento llamado fundoscopia para ayudar a diagnosticar la AMD, y - si se sospecha de la DMAE húmeda - la angiografía con fluoresceína puede también llevarse a cabo. Si AMD seca alcanza las etapas avanzadas, no hay ningún tratamiento actual para evitar la pérdida de visión. Sin embargo, una fórmula específica de altas dosis de antioxidantes y cinc puede retrasar o prevenir que la degeneración macular intermedia progrese a la etapa avanzada. Macugen® (pegaptanib de sodio inyectable), la fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica puede controlar el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos y sangrado en la mácula, que es útil para algunas personas que tienen degeneración macular húmeda; Sin embargo, la visión que ya se ha perdido no se restaurará por estas técnicas. Si la visión ya se ha perdido, existen ayudas para la baja visión que puede ayudar a mejorar la calidad de vida.
- Uno de los signos más tempranos de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es la acumulación de depósitos extracelulares conocidos como drusas entre la lámina basal del epitelio pigmentado retinal (RPE) y la membrana de Bruch (BM). Estudios recientes realizados por Anderson *et al.* han confirmado que las drusas contienen β amiloide. (Experimental Eye Research 78 (2004) 243-256).
- Los priones causan enfermedades neurodegenerativas como el scrapie en ovejas, la encefalopatía espongiiforme bovina en el ganado y la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en los seres humanos. El único componente conocido de la partícula es la isoforma de la tembladera de la proteína, PrPSc. Aunque los priones se multiplican, no hay evidencia de que contengan ácido nucleico. El PrPSc se obtiene a partir de la proteína celular PrPC no infecciosa, por un proceso postraducciona l en el que PrPC se somete a un profundo cambio conformacional.
- La proteína priónica PrPSc tiene un papel crítico en la degeneración neuronal y durante el desarrollo de la enfermedad se somete a una transición de tres etapas como sigue a continuación: PrPC (isoforma celular normal de la proteína) - PrPSc: forma infecciosa (isoforma priónica de la proteína) - proteína PrP27-30.
- Tal cascada de acontecimientos se produce durante el desarrollo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ), Kuru, Gerstmann-Straussler-Scheinker Síndrome (GSS), insomnio familiar fatal en el hombre, tembladera en ovejas y cabras, encefalopatía en visión y la encefalopatía espongiiforme bovina en ganado.
- La proteína no tóxica celular (PrPC) es una sialoglicoproteína de peso molecular 33.000 a 35.000 que se expresa predominantemente en las neuronas. En las enfermedades anteriormente mencionadas, la PrPC se convierte en una forma alterada (PrPSc), que es distinguible de su homólogo normal, por su resistencia relativa a la digestión con proteasas. La PrPSc se acumula en el sistema nervioso central de los animales y los individuos afectados y su núcleo resistente a proteasa se añade de manera extracelular.

La amiloidosis no es una entidad única de la enfermedad, sino más bien un grupo diverso de procesos de enfermedad progresiva caracterizados por depósitos de tejido extracelular de una proteína cerosa, tipo almidón llamado amiloide, que se acumula en uno o más órganos o sistemas del cuerpo. A medida que los depósitos de amiloide se acumulan, empiezan a interferir con la función normal del sistema de órganos o cuerpo. Existen al menos 15 tipos diferentes de amiloidosis. Las formas principales son la amiloidosis primaria sin antecedente conocido, la amiloidosis secundaria a alguna otra condición y la amiloidosis hereditaria.

La amiloidosis secundaria se presenta en personas que tienen una infección crónica o enfermedad inflamatoria, tal como tuberculosis, una infección bacteriana llamada fiebre Mediterránea familiar, infecciones bovinas (osteomielitis), artritis reumatoide, inflamación del intestino delgado (ileítis granulomatosa), enfermedad de Hodgkin y lepra.

El glaucoma es un grupo de enfermedades del nervio óptico que implica la pérdida de las células ganglionares de la retina (RGC) en un patrón característico de la neuropatía óptica. El glaucoma está a menudo, pero no siempre, acompañado por un aumento de la presión del ojo, que puede ser un resultado de la obstrucción de la circulación del humor acuoso o su drenaje.

Aunque la presión intraocular aumentada es un factor de riesgo significativo para desarrollar glaucoma, no se puede distinguir el umbral de la presión intraocular que sería determinante para causar glaucoma.

El daño también puede causarse por un suministro sanguíneo pobre a las fibras nerviosas ópticas vitales, una debilidad en la estructura del nervio y/o un problema en la salud de las fibras nerviosas de las mismas.

El glaucoma no tratado conduce a daño permanente del nervio óptico y la pérdida resultante del campo visual, que puede progresar a ceguera.

Las RGC son las células nerviosas que transmiten señales visuales desde el ojo hasta el cerebro. La Caspasa-3 y caspasa-8, dos enzimas importantes en el proceso de apoptosis, se activan en el proceso que conduce a la apoptosis de las RGC. La Caspasa-3 escinde la proteína precursora amiloide (APP) para producir fragmentos de neurotóxicos, que incluye β amiloide. Sin el efecto protector de la APP, la acumulación de β amiloide en la capa de células ganglionares de la retina da como resultado la muerte de las RGC y la pérdida irreversible de la visión.

Los diferentes tipos de glaucomas se clasifican como glaucomas de ángulos abiertos, si la afección es crónica, o glaucomas de ángulos cerrados, si se presenta súbitamente un glaucoma agudo. El glaucoma afecta usualmente a ambos ojos, pero la enfermedad puede progresar más rápidamente en un ojo que en el otro.

El glaucoma crónico de ángulo abierto (COAG), también conocido como el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), es el tipo más común de glaucoma. El COAG se provoca por la obstrucción microscópica en la malla trabecular, lo que disminuye el drenaje de la salida del humor acuoso en el canal de Schlemm y eleva la presión intraocular (IOP). El POAG generalmente afecta a ambos ojos y está fuertemente asociada a la edad y los antecedentes familiares positivos. Su frecuencia aumenta en las personas de edad avanzada puesto que el mecanismo de drenaje del ojo pueden gradualmente obstruirse con el envejecimiento. El aumento de la presión intraocular en sujetos afectados por el glaucoma crónico de ángulo abierto no va acompañado de ningún síntoma hasta que la pérdida se siente en el área visual central.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado (AACG) o glaucoma de ángulo cerrado es un tipo relativamente raro de glaucoma caracterizado por un aumento repentino de la presión intraocular a 35 a 80 mmHg, dando lugar a dolor intenso y la pérdida irreversible de la visión. El aumento de presión repentina se causa por el cierre del ángulo de filtrado y bloqueo de los canales de drenaje. Los individuos con ángulos estrechos tienen un mayor riesgo de un cierre repentino del ángulo. El AACG por lo general se produce monocularmente, pero existe el riesgo en ambos ojos. Edad, cataratas y pseudoexfoliación son también factores de riesgo, ya que se asocian a la ampliación de la lente y desplazando o estrechamiento del ángulo. Un repentino ataque de glaucoma puede asociarse a dolor grave en los ojos y dolor de cabeza e inflamación ocular, náuseas, vómitos y visión borrosa.

El Glaucoma de Mecanismo Mezclado o Combinado es una mezcla o combinación de glaucoma de ángulo abierto y cerrado. Afecta a pacientes con ACG agudo cuyo ángulo se abre después de la iridotomía con láser, pero quienes continúan requiriendo medicamentos para el control de IOP, así como pacientes con POAG o glaucoma pseudoexfoliante que desarrolla gradualmente el estrechamiento del ángulo.

El glaucoma de tensión normal (NTG), también conocido como glaucoma de baja tensión (LTG), se caracteriza por el daño progresivo del nervio óptico y pérdida de la visión periférica similar a la observada en otros tipos de glaucoma; sin embargo, la presión intraocular está en el intervalo normal o incluso debajo de lo normal. El glaucoma congénito (infantil) es un tipo relativamente raro, heredado del glaucoma de ángulo abierto. El insuficiente desarrollo de la zona de drenaje da como resultado el aumento de la presión en el ojo que pueden conducir a la pérdida de la visión por daño al nervio óptico y de un ojo ampliada. El diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para preservar la visión en los bebés y los niños afectados por la enfermedad.

El glaucoma secundario puede resultar de una lesión ocular, inflamación en el iris del ojo (iritis), diabetes, cataratas o uso de esteroides en individuos susceptibles a esteroides. El glaucoma secundario también puede asociarse a desprendimiento retinal u oclusión o bloqueo de vena retinal.

- 5 El glaucoma pigmentario se caracteriza por el desprendimiento de gránulos de pigmentos del iris. Los gránulos provocan bloqueo del sistema de drenaje del ojo, conduciendo a presión intraocular elevada y daño al nervio óptico.

10 El glaucoma exfoliante (pseudoexfoliación) se caracteriza por depósitos de material escamoso en la cápsula anterior y en el ángulo del ojo. La acumulación del material escamoso bloquea el sistema de drenaje y aumenta la presión del ojo.

15 El diagnóstico de glaucoma puede hacerse usando varias pruebas. La tonometría determina la presión en el ojo, midiendo el tono o la firmeza de su superficie. Existen varios tipos de tonómetros están disponibles para esta prueba, siendo el más común el tonómetro de aplanación. La paquimetría determina el espesor de la córnea que, a su vez, mide la presión intraocular. La gonioscopia permite el examen de la zona de ángulo de filtración y de drenaje del ojo. La gonioscopia también puede determinar si los vasos sanguíneos anormales pueden estar bloqueando el drenaje del humor acuoso fuera del ojo. La oftalmoscopia permite el examen del nervio óptico y puede detectar nervio gota fibra capa o cambios en el disco óptico, o depresión (excavación) de esta estructura, que puede causarse por un aumento de la presión intraocular o axonal abandonan. La gonioscopia también es útil en la evaluación de daños en el nervio de la mala circulación de la sangre o aumento de la presión intraocular. Las pruebas de campo visual correlaciona el campo de visión, subjetivamente, que pueden detectar signos de daño glaucomatoso en el nervio óptico. Esto está representado por patrones específicos de la pérdida del campo visual. La tomografía de coherencia ocular, una medida objetiva de la pérdida de capa de fibras nerviosas, se lleva a cabo observando el espesor de la capa de fibra del nervio óptico (alterado en glaucoma) a través de un diferencial de transmisión de la luz a través del tejido axonal dañado.

20 Las drusas del nervio óptico son concreciones globulares de proteínas y sales de calcio que se considera que representan las secreciones a través de estructuras vasculares congénitamente alteradas que afectan a la capa de fibras nerviosas axonal. Estas acumulaciones se producen en la capa de fibras nerviosas peripapilar y se considera que dañan la capa de fibras nerviosas por simple presión o indirectamente a través de las interrupciones del suministro vascular a la capa de fibras nerviosas. Por lo general, se hacen visibles después de la primera década de la vida en los individuos afectados. Se presentan con mayor frecuencia en ambos ojos, pero también pueden afectar a un ojo, y pueden causar pérdida leve de la visión periférica lo largo de muchos años.

30 La neuropatía óptica es una enfermedad caracterizada por un daño en el nervio óptico causado por la desmielinización, la obstrucción del suministro de sangre, deficiencias nutricionales o toxinas. Las neuropatías ópticas desmielinizantes (véase la neuritis óptica a continuación) normalmente están causadas por un proceso de desmielinización subyacente, como la esclerosis múltiple. El bloqueo del suministro de sangre, conocido como neuropatía óptica isquémica, puede conducir a la muerte o la disfunción de las células del nervio óptico. La neuropatía óptica isquémica no artérica suele aparecer en personas de mediana edad. Los factores de riesgo incluyen la presión arterial alta, la diabetes y la aterosclerosis. La neuropatía óptica isquémica artérica suele aparecer en personas de edad avanzada después de la inflamación de las arterias (arteritis), en particular la arteria temporal (arteritis de la temporal). La pérdida de la visión puede ser rápida o gradualmente a lo largo de 2 a 7 días y el daño puede ser de uno o ambos ojos. En las personas con neuropatía óptica causada por la exposición a una toxina o a una deficiencia nutricional, ambos ojos están afectados por lo general.

45 Aproximadamente el 40 % de las personas con neuropatía óptica isquémica no artérica experimentan una mejora espontánea con el paso del tiempo. La neuropatía óptica isquémica no artérica se trata controlando los niveles de presión sanguínea, diabetes y colesterol. La neuropatía óptica isquémica artérica se trata con altas dosis de corticoesteroides para prevenir la pérdida de visión en el segundo ojo.

50 La neuritis óptica está asociada a la pérdida de visión leve o grave en uno o ambos ojos y puede causarse por un proceso de desmielinización sistémica (véase anteriormente arriba), la infección viral, la vacunación, la meningitis, la sífilis, la esclerosis múltiple y la inflamación intraocular (uveítis). El movimiento de los ojos puede ser doloroso y la visión puede deteriorarse con episodios repetidos. El diagnóstico implica el examen de las reacciones de los alumnos y determinar si el disco óptico está hinchada. La imagen por resonancia magnética (MRI) puede mostrar evidencia de la esclerosis múltiple o, raramente, un tumor que presiona el nervio óptico, en cuyo caso la visión mejora una vez que se alivia la presión del tumor. La mayoría de los casos de neuritis óptica mejoran en unos pocos meses sin tratamiento. En algunos casos, puede ser necesario el tratamiento con corticoesteroides por vía intravenosa.

60 Una catarata es una opacidad que se desarrolla en el cristalino del ojo o en su envoltura. Normalmente las cataratas causan pérdida de visión progresiva y pueden causar ceguera si no se trata. En la catarata de morgagnina, la corteza de cataratas se licua progresivamente para formar un fluido blanco lechoso y puede causar inflamación severa si se rompe la cápsula del cristalino y fugas. Si no se trata, la catarata también puede causar glaucoma facomórfico. Las cataratas pueden ser de naturaleza congénita o causadas por factores genéticos, la edad avanzada, la exposición ultravioleta a largo plazo, la exposición a la radiación, diabetes, lesión ocular o trauma físico.

La cirugía extra-capsular (ECCE) es el tratamiento más efectivo para tratar la catarata. En la cirugía, la lente se retira, pero la mayoría de la cápsula de la lente se deja intacta. La facoemulsificación, una pequeña incisión en el lado de la córnea, se usa normalmente para romper la lente antes de la extracción.

- 5 La amiloidosis ocular es un trastorno hereditario asociado a polineuropatía amiloidótica familiar (FAP) de tipo I y se caracteriza por vasos anormales de la conjuntiva, queratoconjuntivitis seca, alteraciones pupilares y, en algunos casos, opacidades vítreas y glaucoma secundario. La FAP de tipo I se asocia a mutaciones en la transtiretina (TTR), una proteína de plasma tetramérica (prealbúmina) sintetizada en el hígado, el pigmento retinal epitelio 2 y el plexo coroide del cerebro. Diferentes mutaciones causan transtiretina para polimerizar en una estructura plegada de fibrillas de amiloide, que conduce a la amiloidosis hereditaria. La mutación más frecuente es TTR-met303, en la que la metionina reemplaza a valina en la posición 30 en la transtiretina.

- 15 La FAP de tipo IV se asocia a la distrofia corneal del retículo (LCD). La distrofia corneal del retículo es una amiloidosis corneal primaria, generalmente bilateral, hereditario, caracterizada por la presencia de líneas de celosía refráctiles con un doble contorno en el estroma corneal. La LCD de tipo I (Biber-Haab-Dimmer) es un trastorno autosómico dominante de la córnea, con simetría bilateral que se caracteriza por la presencia de numerosas líneas reticulares finas translúcidas con puntos blancos y bruma tenue en las capas superficiales e intermedias del estroma central. Los síntomas comienzan durante la primera o segunda década de la vida, causando una pérdida progresiva de la visión. La mayoría de los pacientes requieren un trasplante de córnea por 40 años de edad. La LCD de tipo II se asocia a la amiloidosis sistémica (síndrome de Meretoja) y se caracteriza por la presencia de líneas de celosía gruesas en el limbo, la córnea central y estroma. La visión no se ve afectado hasta más tarde en la vida. La LCD de tipo III afecta a personas de mediana edad y se caracteriza por la presencia de líneas gruesas de celosía que se extienden de limbo a limbo. La LCD de tipo III A se caracteriza por la acumulación de depósitos de amiloide en el estroma y la presencia de cintas de amiloide entre el estroma y la capa de Bowman, La LCD de tipo III A difiere de la LCD de tipo III debido a la presencia de erosiones corneales, la aparición en los blancos y el patrón de herencia autosómica dominante.

- 30 El síndrome de Down (DS) o trisomía 21 es el trastorno genético más frecuente, con una incidencia de aproximadamente 1:700 nacidos vivos, y con frecuencia se asocia a diversas anomalías congénitas. El trastorno, que se causa por la presencia de un cromosoma 21 adicional, está asociado a depósitos prematuros de la proteína β amiloide formadora de placa y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer por la mediana edad. Por otra parte, muchas personas afectadas por DS sufren de cataratas que comienzan en la infancia y muchos sufren de glaucoma congénito. Dado que el gen para la proteína precursora de amiloide, que se escinde para formar β amiloide, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 en los seres humanos, la sobreexpresión de este gen puede dar lugar a mayores niveles de la proteína precursora de amiloide y la deposición de amiloide en el síndrome de Down.

- 35 No hay cura para el glaucoma. Los medicamentos para el tratamiento del glaucoma incluyen agentes que disminuyen la producción del humor acuoso en el ojo, tales como β -bloqueantes (Timoptic, BETOPTIC), inhibidores de la anhidrasa carbónica (Trusopt, Azopt), y α -agonistas (Alphagan, lopicine), y agentes que redirigen el drenaje del humor acuoso a través de una ruta diferente en la parte posterior del ojo, tales como la prostaglandina (Xalatan). Las cirugías con láser incluyen la trabeculoplastia, un procedimiento que ayuda a que el humor acuoso salga del ojo de manera más eficiente. De acuerdo con la Fundación de Glaucoma, casi el 80 % de los pacientes responden suficientemente bien al procedimiento para retrasar o evitar la cirugía adicional. Sin embargo, la presión aumenta de nuevo en los ojos de la mitad de todos los pacientes dentro de dos años después de la cirugía con láser, de acuerdo con el Instituto Nacional del Ojo. La cirugía incisional se lleva a cabo si los tratamientos de medicación y láser inicial no tienen éxito en la reducción de la presión dentro del ojo. Uno tipo de cirugía, la trabeculectomía, crea una abertura en la pared del ojo, de manera que el humor acuoso puede drenar. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes de trabeculectomía desarrollan cataratas dentro de cinco años, según la Fundación Glaucoma. Si la trabeculectomía falla, los procedimientos incisionales adicionales incluyen la colocación de un tubo de drenaje en el ojo entre la córnea y el iris y el uso de un láser o tratamiento de congelación para destruir el tejido en el ojo que hace humor acuoso. La cirugía puede salvar la visión restante en el paciente, pero no mejora la vista. La visión puede ser en realidad peor después de la cirugía.

- 55 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una causa principal de ceguera entre los caucásicos con más de 65 años. Aunque se ha hecho recientemente mucho progreso en la investigación de la degeneración macular, no hay tratamientos que rescaten la muerte de células neuronales que se presentan durante el curso de la enfermedad. Tampoco hay tratamientos definitivos para otras enfermedades oculares asociadas a degradación neuronal relacionada con β amiloide, tal como déficits visuales corticales, drusas de nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica, amiloidosis ocular y distrofia reticular.

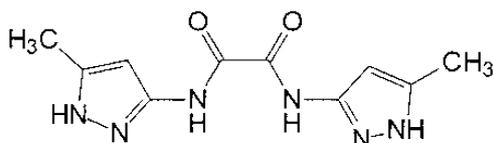
- 60 Los depósitos de amiloide normalmente contienen tres componentes. Las fibrillas de proteína amiloide, que representan aproximadamente el 90 % del material amiloide, comprenden uno de varios tipos diferentes de proteínas. Estas proteínas son capaces de doblarse en los llamados fibrillas de hoja " β plegada", una configuración única de proteína que exhibe sitios de unión para rojo Congo resultante en las propiedades de tinción únicas de la proteína amiloide. Además, los depósitos de amiloide están estrechamente asociadas al componente de amiloide P (pentagonal) (AP), una glicoproteína relacionada a la normalidad amiloide P sérico (SAP), y con glicosaminoglicanos sulfatados (GAG), hidratos de carbono complejos de tejido conectivo.

Un desarrollo hacia el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades priónicas ha sido el diseño de moléculas que se unen a la conformación β -hoja anormal de A β y PrP, respectivamente, impidiendo así la agregación de estas moléculas. La conformación β -hoja de péptidos se caracteriza porque los enlaces de hidrógeno se forman en un patrón regular entre cadenas de aminoácido vecinas. Esta disposición conduce a una estructura estable tridimensional. Los aceptores de enlace H (C = grupo O) y los donantes de enlace H (grupo NH) se alternan en péptidos de β hoja de origen natural con los átomos que se unen más o menos en una línea. Dentro de cada cadena de aminoácido, las distancias entre donantes de enlace H y aceptores de enlace H vecinos caen dentro de intervalos específicos. En particular, la distancia entre el donante de enlace H (grupo NH) y el aceptor de enlace de H (C = grupo O) dentro de un residuo de aminoácido es 3,5 a 4,0 Å. La distancia entre el aceptor de enlace H (grupo C=O) de un residuo de aminoácido y el donante de enlace H (grupo NH) del siguiente residuo de aminoácido que participa en el enlace inter-hebras de 2,6 a 2,9 Å. En otras palabras, las distancias entre los donantes de enlace H y los aceptores de enlace H vecinos dentro de una hebra de aminoácidos se alternan entre los siguientes intervalos:

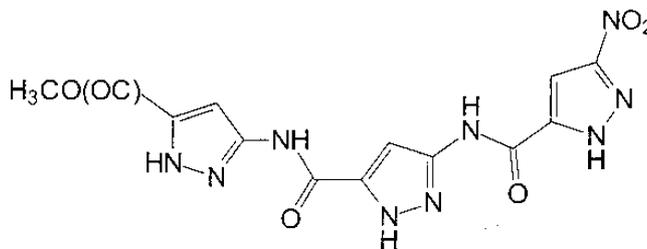
donante de enlace H (aminoácido 1) – aceptor de enlace H (aminoácido 1) = 3,5 a 4,0 Å;
 aceptor de enlace H (aminoácido 1) – donante de enlace H 2 (aminoácido 2) = 2,6 a 2,9 Å.

Los ligandos que se diseñan para unirse a las β hojas tienen idealmente un orden de donantes de enlace H y de aceptores de enlace H que es complementario al orden de donantes de enlace H y de aceptores de enlace H en las hebras de aminoácido de la β hoja.

En el documento WO 03/095429 y Rzepecki *et al.*, Synthesis (2003) 12, 1815-1826, se describen moléculas sintéticas que se dice que se unen a la conformación β de A β o PrP, previniendo de este modo su agregación. Para este fin, se sintetizaron ciertas moléculas que contenían dos o más restos de amino unidos por engarces que contiene carbonilo, por ejemplo "AmpOx" y "Trímero".



"AmpOx"



"Trímero"

Algunas de las moléculas descritas en el documento WO 03/095429 se dice que tienen un efecto inhibitorio sobre la formación de agregados de A β en dos ensayos biofísicos. De acuerdo con Rzepecki *et al.*, Synthesis (2003) 12, 1815-1826 una de las moléculas descritas en la misma fue capaz de reducir la agregación de una PrPC recombinante en solución. Las propiedades físico-químicas, sin embargo, no fueron investigadas en estos estudios.

Las propiedades fisicoquímicas juegan un papel clave en la penetración de la barrera sanguínea del cerebro por los neuroterapéuticos. Se han revisado los factores pertinentes al éxito de los fármacos CNS (H. Pajouhesh y G. R. Lenz, NeuroRx®: J. Am. Soc. Exp. Neurother (2005) Vol. 2, 541). Estos incluyen el coeficiente de división entre agua y n-octanol (LogP), es decir básicamente la lipofiliidad del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el documento WO 03/095429 y Rzepecki *et al.*, Synthesis (2003) 12, 1815-1826 tienen un LogP calculado desfavorable y, por lo tanto, no se espera que pasen la barrera sanguínea del cerebro. En particular, "AmpOx" tiene un LogP calculado por debajo de cero.

Otros compuestos descritos en los documentos anteriores tienen propiedades que los hacen inadecuados para la administración a un paciente debido a sus efectos secundarios nocivos. Por ejemplo, "Trímero" es mutagénico, carcinogénico y metabólicamente inestable.

Fue un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que se pudieran emplear en el tratamiento de

enfermedades o afecciones asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide, que incluyen la amiloidosis. Los compuestos deben ser capaces de pasar la barrera sangre-cerebro. Además, deben ser farmacéuticamente aceptables, en particular, no deberían tener propiedades mutágenicas o carcinógenas o ser metabólicamente inestables.

5 Un objetivo adicional de la invención es proporcionar opciones de tratamiento mejoradas para los sujetos afectados por enfermedades oculares asociadas a anomalías/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociado a anomalías/cambios patológicos relacionados con el β amiloide en los tejidos de la visual sistema, como, por ejemplo, la degradación neuronal. Dichas anomalías patológicas pueden ocurrir, por ejemplo, en diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficit visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico que conduce a glaucoma; la lente que conduce a la catarata debido a la deposición de β amiloide; la lente del vítreo a amiloidosis oculares; la retina conduce a la degeneración retiniana primaria y la degeneración macular, la degeneración macular relacionada con la edad de ejemplo; el nervio óptico que conduce a las drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y la neuritis óptica; y la córnea que conduce a la distrofia reticular.

15 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que estos objetivos pueden lograrse por los compuestos de fórmula general (IIa) o (IIb) como se describen en lo sucesivo en el presente documento.

20 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de general fórmula (IIa) o (IIb).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de general fórmula (IIa) o (IIb).

25 Aún otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de general fórmula (IIa) o (IIb) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas amiloides o tipo amiloide, que incluyen amiloidosis.

30 Aún otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de general fórmula (IIa) o (IIb) para la preparación de un medicamento para tratar o aliviar los efectos de enfermedades oculares asociadas a anomalías/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual.

35 También se describe en el presente documento un método para tratar o aliviar los efectos de enfermedades oculares asociadas a anomalías/cambios en los tejidos del sistema visual que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (IIa) o (IIb).

40 Las enfermedades oculares asociadas a anomalías/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual se asocian particularmente a anomalías/cambios patológicos relacionados con la β amiloide en los tejidos del sistema visual, tal como, por ejemplo, la degradación neuronal. Dichas anomalías patológicas pueden ocurrir, por ejemplo, en diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficit visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico que conduce a glaucoma; la lente que conduce a la catarata debido a la deposición de β -amiloide deposición; la lente del vítreo a amiloidosis oculares; la retina conduce a la degeneración retiniana primaria y la degeneración macular, la degeneración macular relacionada con la edad de ejemplo; el nervio óptico que conduce a las drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y la neuritis óptica; y la córnea que conduce a la distrofia reticular.

45 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una mezcla (tal como una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención y opcionalmente al menos un compuesto adicional biológicamente activo y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente y/o un excipiente. La sustancia biológicamente activa adicional puede ser un compuesto conocido, usado en la medicación de enfermedades y trastornos que son causados por o asociada a proteínas amiloides o de tipo amiloide que incluye la amiloidosis, un grupo de enfermedades y trastornos asociados a proteínas amiloides o de tipo amiloide, tal como la proteína A β implicada en la enfermedad de Alzheimer.

50 La sustancia o compuesto biológicamente activo adicional puede ejercer su efecto biológico por el mismo o un mecanismo similar a la del compuesto de acuerdo con la invención o por un mecanismo no relacionado de acción o por una multiplicidad de mecanismos relacionados y/o no relacionados de acción.

También se describe un método de recolección de datos para el diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a amiloide en una muestra o un paciente, que comprende:

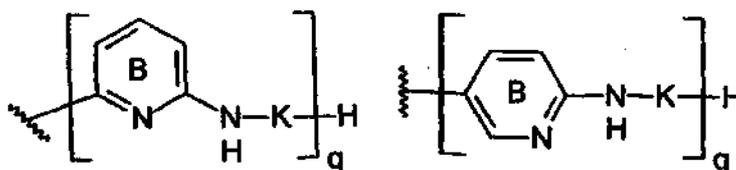
- 60 (a) poner una muestra una parte corporal o área corporal específica sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto de acuerdo con la presente invención;
- (b) permitir que el compuesto se una a la proteína amiloide;
- (c) detectar el compuesto unido a la proteína; y
- 65 (d) correlacionar opcionalmente la presencia o ausencia del compuesto que se une con la proteína amiloide con la presencia o ausencia de proteína amiloide en la muestra o parte corporal o área corporal específica.

Otra realización de la presente invención es un método de determinar la extensión de la carga de plagas

Cada enlazador K es independientemente alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄. Preferentemente, cada enlazador K es -CH₂- o -CH₂CH₂-.

- 5 El anillo heterocíclico B está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, mono y di alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₇ y heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, o dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 5 a 7 miembros que se condensa con el anillo heterocíclico B, y en el que el anillo heterocíclico B.
- 10 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-NH₂, alquilen C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, OH y O-alquilo C₁₋₄. R¹ 3s preferentemente H, CH₃, NH-CH₃ o CH₂-NH-CH₃.

R² es H, o un grupo de la fórmula



15

en la que en la fórmula:

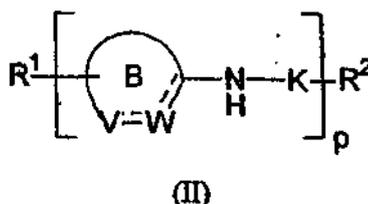
- 20 el anillo heterocíclico B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, mono- y di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₇ y heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, o dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 5 a 7 miembros que se condensa con el anillo heterocíclico B; cada enlazador K es independientemente alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo grupos C₁₋₄; y q es 0 o 1.

25

Preferentemente, R² es H.

Se muestran realizaciones adicionales de la invención en las reivindicaciones.

- 30 En una primera realización desvelada, se muestra un compuesto de la fórmula general (II)



- 35 --- representa independientemente un enlace sencillo o un doble enlace. Es evidente que la selección de los dos --- puede conducir a un compuesto que tiene estabilidad suficiente para solicitudes farmacéuticas. Por lo tanto, en una primera alternativa preferida un --- es un doble enlace y el otro --- es un enlace sencillo o en una segunda alternativa preferida ambos --- son un enlace sencillo. Se entenderá que la primera alternativa preferida, en la que un --- es un doble enlace y el otro --- es un enlace sencillo, incluye realizaciones, en las que los dos --- son parte de un sistema aromático.

40

Cada unidad W es independientemente un aceptor de enlace H. Preferentemente, cada unidad W es independientemente N o C=O.

- 45 Cada unidad V es independientemente de manera opcional y, si está presente, es independientemente un donante de enlaces H. Cada unidad V es preferentemente NH.

p es 1, 2 o 3.

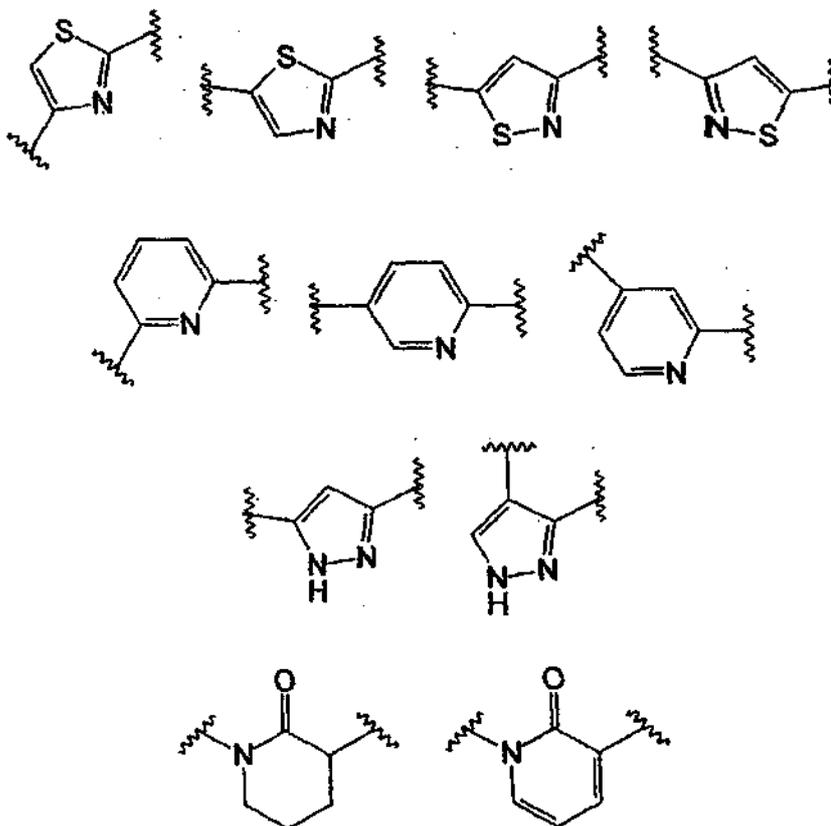
- 50 Cada enlazador K es independientemente alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄. Preferentemente, cada enlazador K es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

Cada B es independientemente un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, en el que el anillo

heterocíclico B está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, mono- y di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₇ y heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, o dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 5 a 7 miembros que se condensa con el anillo heterocíclico B, y en el que el anillo heterocíclico B puede contener además de las unidades V y W uno o más, preferentemente uno o dos, heteroátomos, seleccionados entre N, NR, S y O, en el que R se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄.

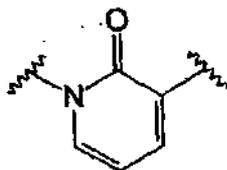
El grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 o más, preferentemente 1 o 2, heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse. El grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Ejemplos del grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

Preferentemente, cada anillo heterocíclico B se selecciona independientemente entre indolina opcionalmente sustituido, pirazolileno opcionalmente sustituido, piridinileno opcionalmente sustituido, 2-piridinonileno opcionalmente sustituido, 2-piperidoarileno opcionalmente sustituido, tiazolileno opcionalmente sustituido e isotiazolileno opcionalmente sustituido. Más preferentemente, cada anillo heterocíclico B se selecciona independientemente los entre siguientes grupos:



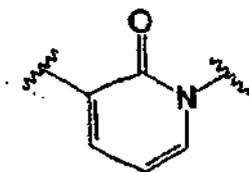
20

Estos grupos no necesitan incorporarse en la dirección adecuada, pero también pueden incorporarse en la posición opuesta. Por ejemplo,



25

también puede incorporarse como



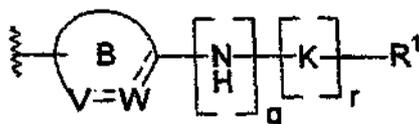
5 Preferentemente, sin embargo, se incorporan en la posición dada.

R¹ se selecciona entre -H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₄-NH₂, -alquilen C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, -arilo, -aril-R³, -alquilenarilo C₁₋₄, -alquilenaril C₁₋₄-R³, heteroarilo, -heteroaril-R³, -NH-alquilenarilo C₁₋₄, -NH-alquilenaril C₁₋₄-R³, -OH y -O-alquilo C₁₋₄. R¹ es preferentemente -H, -CH₃, -NH-alquilo C₁₋₄ o -CH₂-NH-CH₃.

10

R³ es alquilo C₁₋₄, halógeno, OH u O-alquilo C₁₋₄.

R² es -H, -arilo, -alquilo C₁₋₄ o un grupo de la fórmula



15

en la que B, V, W y K son como se han definido anteriormente, q es 0 o 1 y r es 0 o 1.

Preferentemente, R² es H o arilo.

20

Arilo es preferentemente un arilo de 5 a 7 miembros, tal como fenilo.

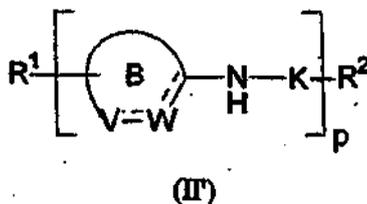
Heteroarilo es preferentemente un heteroarilo de 5 a 7 miembros (preferentemente un heteroarilo de 5 miembros), que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S o N. Son ejemplos

25



Halógeno es preferentemente F o Cl.

30 En una realización desvelada, los compuestos de la fórmula (II) tienen la fórmula (II')



35 --- representa independientemente un enlace sencillo o un doble enlace. Es evidente que la selección de los dos --- puede conducir a un compuesto que tiene la estabilidad suficiente para solicitudes farmacéuticas. Por lo tanto, en una primera alternativa preferida un --- es un doble enlace y el otro --- es un enlace sencillo o en una segunda alternativa preferida --- son un enlace sencillo. Se entenderá que la primera alternativa preferida, en la que un --- es un doble enlace y el otro --- es un enlace sencillo, incluye realizaciones, en las que los dos --- son parte de un sistema aromático.

40 Cada unidad W es independientemente un aceptor de enlace H. Preferentemente, cada unidad W es independientemente N o C=O.

Cada unidad V es independientemente de manera opcional y, si está presente, es independientemente un donante de enlaces H. Cada unidad V es preferentemente NH.

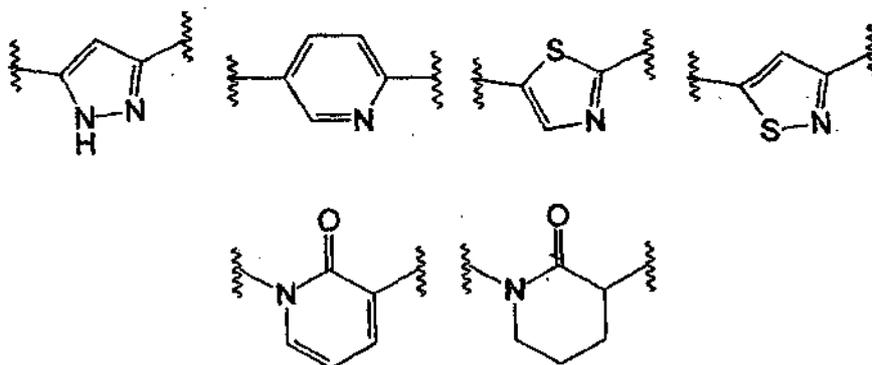
p es 2 o 3.

5 Cada enlazador K es independientemente alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄. Preferentemente, cada enlazador K es -CH₂- o -CH₂CH₂-.

10 Cada B es independientemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el anillo heterocíclico B está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, mono y di alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₇ y heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, o dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 5 a 7 miembros que se condensa con el anillo heterocíclico B, y en el que el anillo heterocíclico B puede contener además de las unidades V y W uno o más, preferentemente uno o dos, heteroátomos, seleccionados entre N, NR, S y O, en el que R se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄.

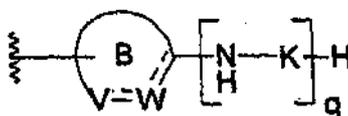
15 El grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 o más, preferentemente 1 o 2, heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse. El grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Ejemplos del grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

20 Preferentemente, cada anillo heterocíclico B se selecciona independientemente entre pirazolileno opcionalmente sustituido, piridinileno opcionalmente sustituido, 2-piridinonileno opcionalmente sustituido, 2-piperidonileno opcionalmente sustituido, tiazolileno opcionalmente sustituido e isotiazolileno opcionalmente sustituido. Más preferentemente, cada anillo heterocíclico B se selecciona independientemente entre los siguientes grupos:



30 R¹ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-NH₂, alquilen C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, OH y O-alquilo C₁₋₄. R¹ es preferentemente H, CH₃, NH-CH₃ o CH₂-NH-CH₃.

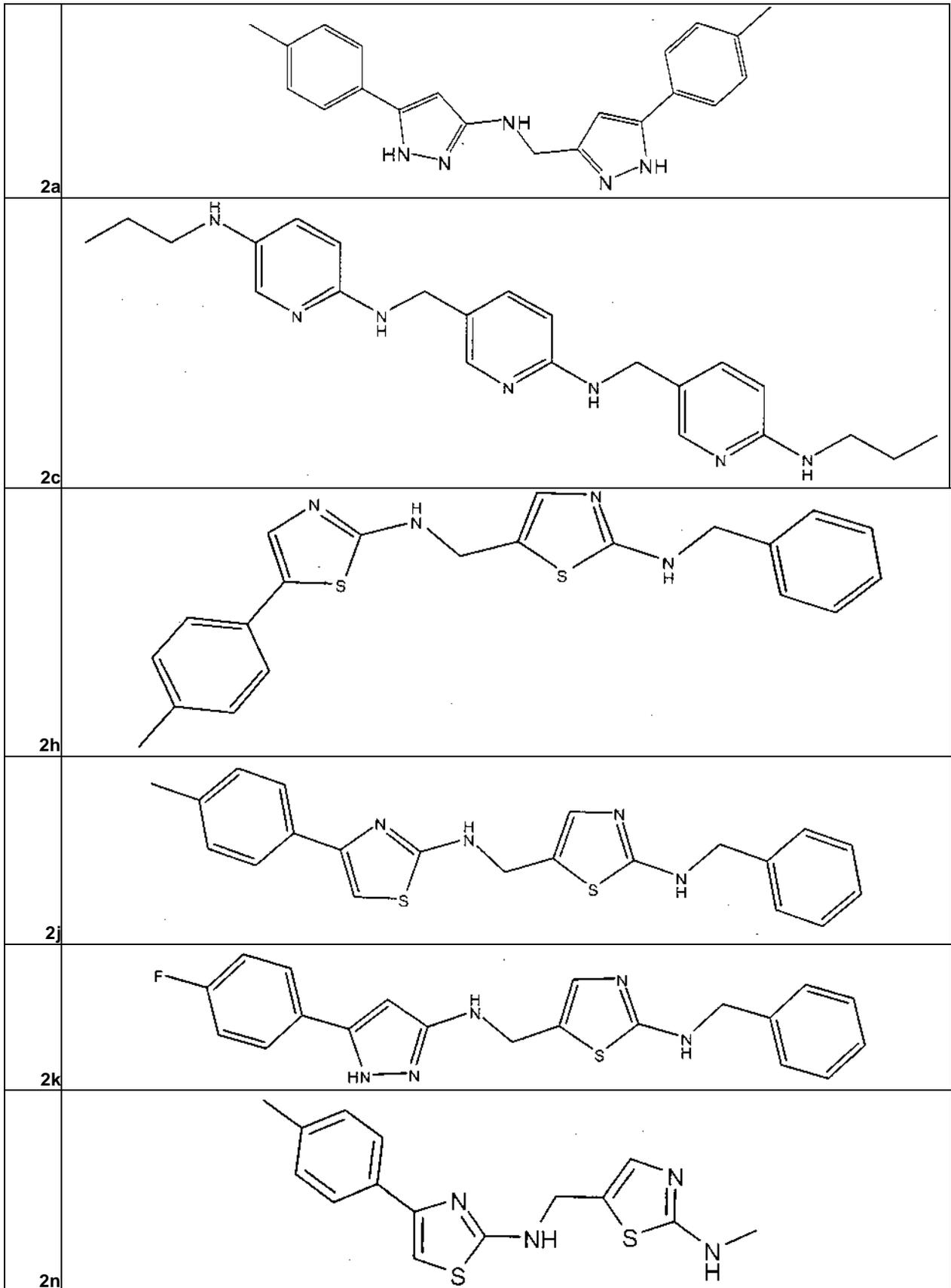
R² es H, o un grupo de la fórmula

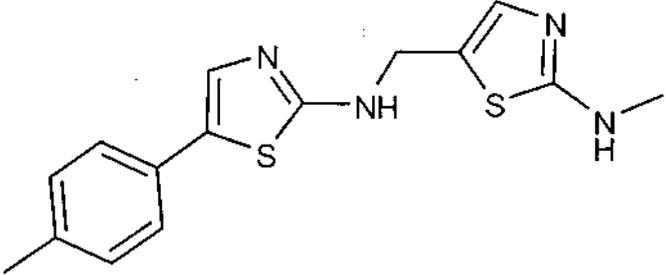
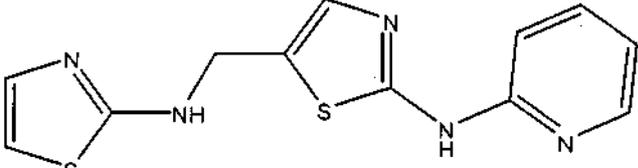
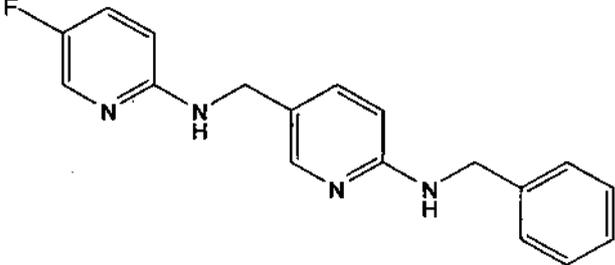
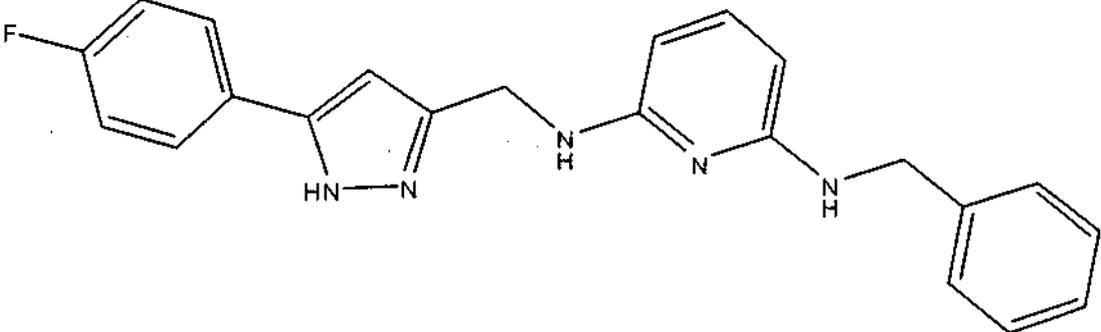
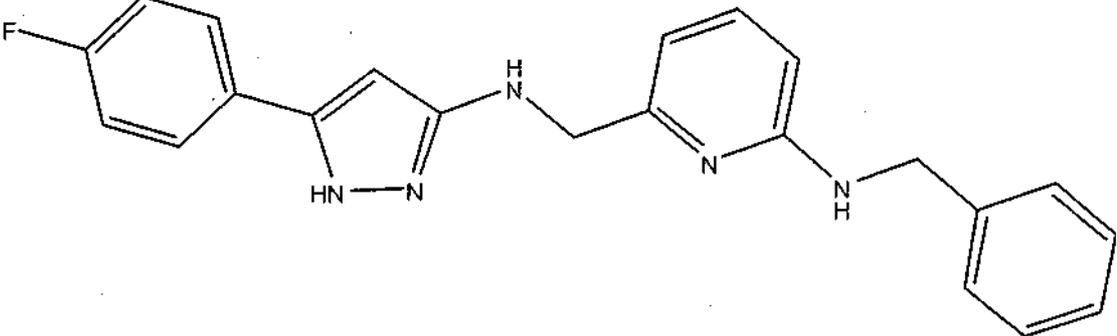
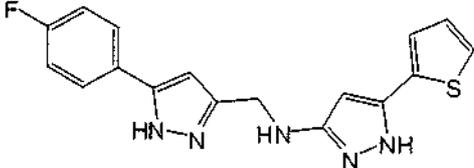


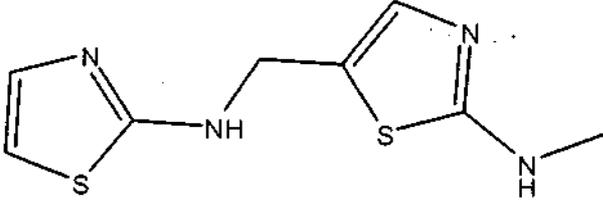
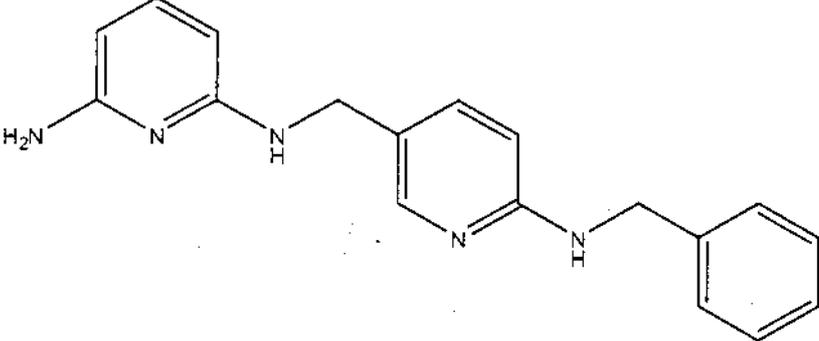
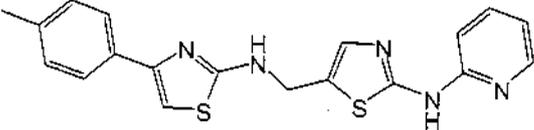
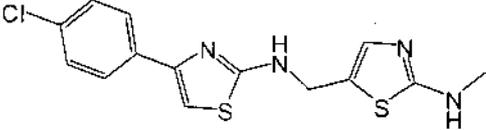
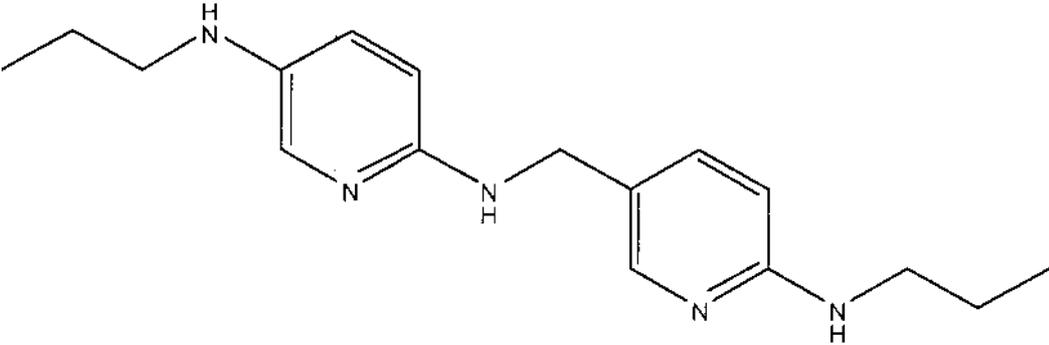
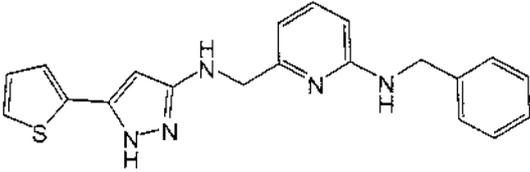
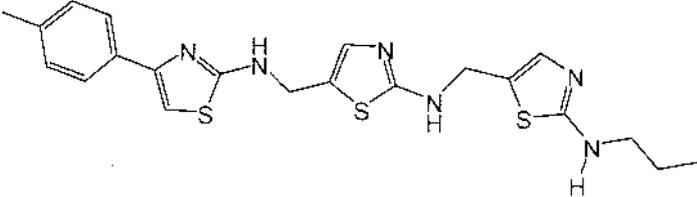
35 en la que B, V, W y K son como se han definido anteriormente y q es 0 o 1.

40 Preferentemente, R² es H.

Los compuestos preferidos se resumen en la siguiente tabla. Los compuestos 2a, 2h, 2j, 2k, 2n, 2o, 2p, 2s, 2t, 2u, 2w, 2y, 2z, 2aa, 2ac a 2ai, 2ak, 2al y 2am no se incluyen en las reivindicaciones.



2o	
2p	
2q	
2s	
2t	
2u	

2w	
2y	
2z	
2aa	
2ab	
2ac	
2ad	

2ae	
2af	
2ag	
2ah	
2ai	
2ak	
2al	
2am	

En los compuestos de la presente invención los donante de enlace H y los aceptores de enlace se disponen preferentemente en un patrón que es esencialmente complementario al patrón de los donantes de enlace H y aceptores de enlace H presentes en las hebras de aminoácidos de las estructuras de β -hoja como se muestra en la parte introductoria. En particular, las distancias entre los donantes de enlace H y los aceptores de enlace H vecinos en los compuestos de la presente invención están preferentemente dentro del intervalo de 2,6 a 2,9 Å o de 3,5 a 4,0 Å.

5

Las distancias entre los donantes de enlace H y los aceptores de enlace H vecinos en los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, medirse directamente a partir de los modelos de Dreiding de los compuestos. Como alternativa, pueden usarse programas de computadora de modelado molecular, tal como MacroModel 7.2, para la determinación de la distancia.

10

Los compuestos de la presente invención no solo presentan un patrón de donante/aceptor de enlace H que promueve su unión a las hebras de aminoácido de estructura de β -hoja, también tienen propiedades fisicoquímicas favorables que facilitan su uso como neuroterapéuticos. En particular, su lipofilicidad está en un intervalo que debe mejorar su penetración de la barrera sanguínea del cerebro. Preferentemente, el coeficiente de división (milogP) calculado entre
 5 agua y n-octanol de los compuestos de la presente invención está en el intervalo de entre 0 y 4, más preferentemente entre 1 a 3.

Los valores de milogP pueden calcularse de acuerdo con el programa informático disponible en la *world wide web* (<http://www.molmspiration.com>), proporcionado por P. Ertl de Novartis Pharma AG. Una copia del programa
 10 informático también está disponible a partir del solicitante.

Además de la lipofilicidad, el área de superficie polar (PSA) de una molécula es un factor importante para la determinación de la solubilidad de un compuesto como un neuroterapéutico (H. Pajouhesh *et al.*, NeuroRx®: J. Am. Soc. Exp. Neurother. (2005) Vol. 2, 541). La PSA se define como el área superficial (Å^2) ocupada por átomos de
 15 nitrógeno y oxígeno y los hidrógenos polares unidos a los mismos. Es fuertemente reflectante de la capacidad de unión a hidrógeno y de la polaridad. Mientras que la PSA tiene en cuenta la estructura tridimensional de una molécula, la PSA topológica (TPSA) se basa en la correspondiente estructura bidimensional. La PSA y la TPSA proporcionan resultados similares, con TPSA que permite un rendimiento significativamente mayor debido a su representación bidimensional computacionalmente menos intensiva. Los compuestos de la presente invención generalmente tienen
 20 una TPSA que facilita la penetración de la barrera sanguínea del cerebro. Preferentemente, la TPSA de los compuestos de la presente invención es igual o está por debajo de 90 Å^2 .

Se pueden calcular los valores de TPSA de acuerdo con el programa informático disponible en la *world wide web* (<http://www.molmspiration.com>), proporcionado por P. Ertl de Novartis Pharma AG. Una copia del programa
 25 informático también está disponible a partir del solicitante.

Los compuestos de fórmula general (II) pueden construirse etapa a etapa mediante la formación de enlaces peptídicos y la posterior reducción con un complejo borano dimetilsulfuro para producir las aminas secundarias.

Mientras que es posible que los compuestos de la presente invención se administren solos, se prefiere formularlos en una composición farmacéutica de acuerdo con una práctica farmacéutica estándar. Por lo tanto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
 30 fórmula (II) en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la técnica farmacéutica son bien conocidos los excipientes farmacéuticos, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publishing Co., Nueva Jersey (1991). El excipiente farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la ruta propuesta de administración y a la práctica farmacéutica estándar. El excipiente debe ser aceptable en el sentido de no ser nocivo para el receptor del mismo.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se usan en la formulación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, portadores, vehículos, diluyentes, disolventes, tales como alcoholes monohídricos, tales como etanol, isopropanol y alcoholes polihídricos, tales como glicoles y aceites comestibles, tales como, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, ésteres oleosos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, aglutinantes, adyuvantes, solubilizadores,
 45 agentes espesantes, estabilizadores, desintegrantes, deslizantes, agentes lubricantes, agentes tamponantes, emulsificadores, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, colorantes, sabores, agentes de recubrimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores y potenciadores de suministro de fármaco, tales como fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.
 50

Las rutas de administración (suministro) de los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, uno o más de: oral (por ejemplo como un comprimido, cápsula o como una solución ingerible), topical, mucosa (por ejemplo como un pulverizador nasal o un aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo mediante una forma inyectable),
 55 gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradermal, intracranial, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravitreal o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual.

Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse oralmente en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes saborizantes o colorantes para aplicaciones de suministro inmediato, retrasada, modificada, sostenida, por impulsos o controlada.
 60

Los comprimidos pueden contener excipientes, tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, desintegrantes, tales como almidón (preferentemente maíz, patata o almidón de tapioca), glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y ciertos complejos silicatos, y aglutinantes de granulación, tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa,
 65

gelatina y acacia. Además, pueden incluirse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, benehato de glicerilo y talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o tintes, con agentes emulsificantes y/o de suspensión y con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Si los compuestos de la presente invención se administran parenteralmente, después, los ejemplos de tal administración incluyen uno o más de: administración de los compuestos intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intraarterialmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraesternalmente, intracranialmente, intramuscularmente o subcutáneamente; y/o mediante el uso de técnicas de infusión. Para administración parenteral, los compuestos se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferentemente a un pH de entre 3 a 9), si fuese necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se logra fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la materia.

Como se indica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse intranasalmente o por inhalación y se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134AT) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (hachas, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto y un polvo adecuado, tal como lactosa o almidón.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse tópicamente en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo para espolvorear. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse dérmica o transdérmicamente, por ejemplo, por el uso de un parche cutáneo.

También pueden administrarse por las rutas pulmonares o rectales. También pueden administrarse por la ruta ocular. para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas isotónica, ajustada a pH, salina estéril o preferentemente como soluciones en isotónica, ajustada a pH, salina estéril, opcionalmente junto con un conservante, tal como cloruro de bencalconio. Como alternativa, pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.

Para la aplicación de forma tópica en la piel, los compuestos de la presente invención pueden formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, cera emulsionante y agua. Como alternativa, pueden formularse como una loción o crema, suspenderse o disolverse en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Normalmente, un facultativo determinará la dosis real que será la más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier individuo particular puede variar y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, generales salud, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el individuo que se somete a la terapia.

Una dosis propuesta de los compuestos de acuerdo con la presente invención para la administración a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) es 0,1 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 500 mg del principio activo por dosis unitaria. La dosis unitaria puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. La dosis dependerá de la vía de administración. Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias de la dosificación dependiendo de la edad y el peso del paciente así como la gravedad de la afección a tratar. La dosis precisa y vía de administración serán en última instancia a discreción del facultativo o veterinario.

Los compuestos de la invención también pueden usarse junto con otros agentes terapéuticos. Cuando un compuesto de la invención se usa junto con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se usa cuando el compuesto está solo.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en una forma de una

- formulación farmacéutica. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea de manera secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier ruta conveniente. Cuando la administración es secuencial, puede administrarse primero ya sea el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede
- 5 administrarse ya sea en la misma o en diferente composición farmacéutica. Cuando se combina en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan de manera separada pueden formularse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de una manera tal como se conocen a tales compuestos en la técnica.
- 10 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse en una manera conocida por sí misma por la persona experta como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publishing Co., Nueva Jersey (1991).
- 15 Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención pueden estar asociadas a la formación de estructuras de proteínas anormales, en particular las estructuras de β -hoja anormales. En el contexto de la presente invención, una estructura de la proteína anormal es una estructura de la proteína que se produce cuando una proteína o péptido se repliega de la estructura tridimensional, que adopta generalmente en individuos sanos, en una estructura tridimensional diferente, que se asocia a una afección patológica. Del mismo modo, una estructura de β -hoja anormal en el contexto de la presente invención es una estructura de β -hoja que surge cuando una proteína o péptido se repliega de la estructura tridimensional, que adopta generalmente en individuos sanos, en una estructura de β -hoja, que está asociado a una afección patológica.
- 20 En particular, en una realización, las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención son enfermedades o afecciones asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide.
- 25 Este grupo de enfermedades y trastornos incluyen trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer (AD), las enfermedades o afecciones caracterizadas por una pérdida de la capacidad de la memoria cognitiva, tales como por ejemplo, deterioro cognitivo suave (MCI), demencia de cuerpos de Lewy, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés); el complejo de Parkinson-demencia de Guam. Otras enfermedades que se basan en o asociadas a proteínas amiloides como son la parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple; Creutzfeldt Jacob, la enfermedad de Parkinson, la demencia relacionada con el VIH, la ELA (esclerosis lateral
- 30 amiotrófica), miositis por cuerpos de inclusión (IBM), la diabetes inicio adulto; amiloidosis cardíaca senil; tumores endocrinos, y otras enfermedades, incluyendo enfermedades oculares asociadas a amiloide que se dirigen a diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual, que incluyen déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico, incluyendo glaucoma; la lente, que incluyen cataratas debido a un depósito β amiloide; el vítreo, que incluye amiloidosis oculares; la retina, que incluye degeneraciones de la retina primarias y la degeneración macular, en particular la degeneración macular relacionada con la edad; el nervio óptico, incluyendo las drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y la neuritis óptica; y la córnea, que incluye la distrofia reticular.
- 35 En una realización preferida los compuestos de la presente invención pueden emplearse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo suave (MCI), demencia de cuerpos de Lewy (LBD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (IBM) y degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En una realización particularmente preferida los compuestos de la presente invención pueden emplearse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 40 La capacidad de un compuesto para inhibir la agregación de $A\beta$ puede determinarse, por ejemplo, usando espectroscopia de correlación de fluorescencia como se describe en Rzepecki *et al.*, J. Biol. Chem., 2004, 279(46), 47497-47505 o usando el ensayo de espectrofluorescencia de la tioflavina T.
- 45 En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o aliviar los efectos de las enfermedades oculares asociadas a anomalías/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociado a anomalías/cambios patológicos relacionados con el β amiloide en los tejidos del sistema visual, tal como, por ejemplo, la degradación neuronal. Dichas anomalías patológicas pueden ocurrir, por ejemplo, en diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficit visuales corticales; la cámara anterior y el
- 50 nervio óptico que conduce a glaucoma; la lente que conduce a la catarata debido a la β amiloide deposición; el líder del vítreo a amiloidosis oculares; la retina conduce a la degeneración retiniana primaria y la degeneración macular, la degeneración macular relacionada con la edad de ejemplo; el nervio óptico que conduce a las drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y la neuritis óptica; y la córnea que conduce a la distrofia reticular.
- 55 Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden proporcionarse en forma de una mezcla con al menos un compuesto biológicamente adicional y/o un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional se presentan preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 60

La naturaleza del compuesto biológicamente activo adicional dependerá del uso previsto de la mezcla. La sustancia o compuesto biológicamente activa adicional puede ejercer su efecto biológico y el mismo o un mecanismo similar a la del compuesto de acuerdo con la invención o por un mecanismo no relacionado de acción o por una multiplicidad de/o mecanismos relacionados y no relacionados de acción.

5
10
15
20
25

Generalmente, el compuesto biológicamente activo adicional puede incluir potenciadores de transmisión de neutrones, fármacos psicoterapéuticos, inhibidores de la acetilcolina esterasa, bloqueadores de los canales de calcio, aminas biogénicas, tranquilizantes de benzodiazepina, la síntesis de acetilcolina, almacenamiento o liberación potenciadores, agonistas de los receptores postsinápticos de acetilcolina, la monoamina oxidasa-A o inhibidores-B, antagonistas del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, antioxidantes, y antagonistas de los receptores serotoninérgicos. En particular, el compuesto biológicamente activo adicional puede seleccionarse del grupo que consiste de un compuesto usado en el tratamiento de la amiloidosis, compuestos contra el estrés oxidativo, los compuestos anti-apoptóticos, quelantes de metales, inhibidores de la reparación del ADN, tales como pirenzepina y metabolitos, 3-amino-1-propanosulfónico (3APS), 1,3-propanedisulfonato (1,3PDS), activadores α -secretasa, inhibidores de β - y γ -secretasa, proteínas tau, neurotransmisores, interruptores de β -hoja, atrayentes para componentes celulares de limpieza/agotamiento de β amiloide, inhibidores de β amiloide N-terminal truncado que incluye β amiloide 3-42 piroglutamado, moléculas anti-inflamatorias, o inhibidores de la colinesterasa (ChE1) tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o galantamina, agonistas de M1, otros fármacos que incluyen cualquier fármaco que modifica amiloide o tau y suplementos nutritivos, un anticuerpo, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo, un fragmento de péptido antigénico A β que consiste en un tramo individual o repetitivo de una pluralidad de residuos de aminoácidos contiguos de la parte N-terminal al péptido A β .

En una realización adicional, las mezclas de acuerdo con la invención pueden comprender niacina o memantina junto con un compuesto de acuerdo con la presente invención y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o a diluyente y/o un excipiente.

30
35

Aún en otra realización de la invención, se proporcionan mezclas que comprenden como un compuesto biológicamente activo adicional "antipsicóticos atípicos" tales como, por ejemplo clozapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol u olanzapina para el tratamiento de síntomas psicóticos positivos y negativos que incluyen alucinaciones, delirios, trastornos de pensamiento (manifestados por marcada incoherencia, descarrilamiento, tangencialidad), y comportamiento bizarro o desorganizado, así como anhedonia, afecto aplanado, apatía y retiro social, junto con un compuesto de acuerdo con la invención y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente y/o un excipiente.

40
45

Otros compuestos que pueden usarse adecuadamente en mezclas en combinación con el compuesto de acuerdo con la presente invención están, por ejemplo, descritos en el documento WO 2004/058258 (véase especialmente las páginas 16 y 17), que incluyen dianas de fármacos terapéuticos (páginas 36 a 39), alcanosulfónico (páginas 39 a 51) y ácidos alcanosulfúricos, inhibidores de la colinesterasa (páginas 51 a 56), antagonistas del receptor de NMDA (páginas 56 a 58), estrógenos (páginas 58 a 59), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (páginas 60 y 61), antioxidantes (páginas 61 y 62), por proliferadores de peroxisoma activados del receptor (agonistas PPAR) (páginas 63 a 67), agentes reductores del colesterol (páginas 68 a 75), inhibidores de amiloide (páginas 75 a 77), inhibidores de la formación de amiloides (páginas 77 a 78), los quelantes de metales (páginas 78 y 79), antipsicóticos y antidepresivos (páginas 80 a 82), suplementos nutricionales (páginas 83 a 89) y los compuestos que aumentan la disponibilidad de sustancias biológicamente activas en el cerebro (ver páginas 89 a 93) y profármacos (páginas 93 y 94), cuyo documento se incorpora en el presente documento por referencia.

50

En una realización preferida, el compuesto biológicamente activo adicional es un anticuerpo que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo. El anticuerpo puede ser preferentemente monoclonal, quimérico o humanizado.

55

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una mezcla que comprende además del compuesto de la invención un anticuerpo que incluye partes funcionales del mismo, o, más particularmente, un anticuerpo monoclonal que incluye partes funcionales del mismo, que reconoce y se une a β amiloide (A β), particularmente a la conformación nativa del β amiloide, que es a oligómeros y fibras, pero no a especies linealizadas de amiloide.

60
65

En particular, dichos anticuerpos son capaces de inhibir, *in vitro* e *in vivo*, la agregación de péptidos monoméricos amiloidogénicas, específicamente péptidos monoméricos β -amiloides tales como, por ejemplo, péptidos A β monoméricas 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, o 1-43, pero especialmente péptidos monoméricos A β ₁₋₄₂, en fibrillas amiloides poliméricas de alto peso molecular o filamentos. A través de la inhibición de la agregación de los péptidos monoméricos amiloidogénicas estos anticuerpos son capaces de prevenir o ralentizar la formación de placas de amiloide, en particular la forma amiloide (1-42), que se sabe que convertido en insoluble por el cambio de conformación secundaria y que es la parte principal de las placas amiloides en los cerebros de animales enfermos o humanos.

5 En otro aspecto de la invención, la mezcla comprende anticuerpos que, tras la co-incubación con fibrillas preformadas molecular elevado poliméricos amiloides o filamentos formados por la agregación de los péptidos monoméricos amiloides, específicamente péptidos monoméricos β amiloides tales como, por ejemplo, A β péptidos monoméricos 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43 o, pero especialmente péptidos monoméricos A β ₁₋₄₂, son capaces de desagregar dicho

10 Aún en otro aspecto de la invención, la mezcla comprende un anticuerpo, pero especialmente un anticuerpo monoclonal o partes funcionales de los mismos, que el anticuerpo es bifuncional o biespecíficos en los que muestran que tanto una propiedad de inhibición de la agregación, así como una propiedad de desagregación como se define aquí antes, particularmente unido a su alto grado de sensibilidad conformacional.

15 En una realización, la mezcla comprende un anticuerpo que reconoce y se une a un epítipo conformacional, particularmente un epítipo conformacional que está presente en la parte N-terminal del péptido de β amiloide, particularmente apareado en la siguiente región de núcleo de la parte N-terminal del péptido β amiloide:

Val-	His-	His-	Gln-	Lys-	Leu-	Val-	Phe-	Phe-	Ala-	Glu-	Asp-
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

20 Particularmente un epítipo localizado en una región de la proteína de β amiloide entre los residuos de aminoácido 12 a 24, particularmente entre los residuos 14 a 23, más particularmente entre los residuos de aminoácidos 14 y 20, que comprenden tres sitios de reconocimiento y de unión distintos, residuos que están comprendidos predominantemente en la unión de la proteína β amiloide y localizados en la posición 16, 17 y en la posición 19 y 20, y en la posición 14, respectivamente.

25 En una realización específica, la mezcla de la presente invención comprende, además del compuesto de la invención, un anticuerpo, particularmente un anticuerpo bifuncional, pero especialmente un anticuerpo monoclonal, particularmente un anticuerpo monoclonal bifuncional, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de los mismos, anticuerpo que tiene las propiedades características de un anticuerpo producido por una línea celular de hibridoma seleccionada entre el grupo que consiste en FP 12H3, FP 12H3-C2 y FP 12H3-G2 depositada el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752, DSM ACC2750 y DSM ACC2751, respectivamente, ET 7E3 depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755 y EJ 7H3 depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756.

35 Más particularmente, la invención se refiere a un anticuerpo que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo producido por una línea celular de hibridoma seleccionada entre el grupo que consiste de FP 12H3, FP 12H3-C2, y FP 12H3-G2 depositado el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752, DSM ACC2750 y DSM ACC2751, respectivamente, ET 7E3 depositado el 8 diciembre de 2005 como DSM ACC2755 y EJ 7H3 depositado el 8 diciembre de 2005 como DSM ACC2756.

40 Los anticuerpos anteriores se describen en la Solicitud Internacional publicada WO 2007/068412.

45 En un aspecto adicional, el anticuerpo que está comprendido en la mezcla de acuerdo con la invención es un anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo, o un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo. Estos y otros anticuerpos que pueden usarse adecuadamente en las mezclas de acuerdo la presente invención se describen, por ejemplo, en la Solicitud Internacional PCT/US2007/073504 presentada el 13 de julio de 2007.

50 Si el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, que presenta preferentemente una cadena ligera y una cadena pesada como se muestra en la SEQ ID n.º 2 y en la SEQ ID n.º 4 de la Solicitud Internacional n.º PCT/US2007/073504 o exhibe una región variable de cadena ligera y una cadena pesada de la región variable como se representa en la SEQ ID n.º 1 y en la SEQ ID n.º 3 de la Solicitud Internacional n.º PCT/US2007/073504. Estas secuencias se muestran también en el listado de secuencias adjunto.

55 Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona una mezcla que comprende, además del compuesto de acuerdo con la invención y como se describe en el presente documento anteriormente, un fragmento de péptido de la parte N-terminal del péptido A β , particularmente un fragmento de péptido A β que consiste de un tramo único o repetitivo de entre 13 y 15 residuos de aminoácidos contiguos de la parte N-terminal del péptido A β , pero en particular un fragmento de péptido A β que consiste en residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los residuos 1-15, 1-14, y 1 a 13 de la parte N-terminal del péptido A β , más particularmente de 1 a 15 residuos, que fragmentos funcionalmente equivalentes de los mismos, pero especialmente un fragmento de péptido A β como se ha mencionado en el presente documento anteriormente, o se incorpora o se reconstituyó en una vehículo de partículas/adyuvante tal como, por ejemplo, un liposoma. El fragmento de péptido puede comprenderse en una composición de vacuna. En

particular, el antígeno peptídico se modifica por un resto lipófilo o hidrófobo, que facilita la inserción en la bicapa lipídica del liposoma portador/adyuvante inmune, en particular por un resto lipófilo o hidrófobo que funciona como un ancla para el péptido en la bicapa de liposomas y tiene una dimensión que conduce al péptido de ser posicionado y estabilizado en estrecha proximidad a la superficie del liposoma.

5 En una realización adicional de la invención, el resto lipófilo o hidrófobo es un ácido graso, un triglicérido o un fosfolípido, pero especialmente un ácido graso, un triglicérido o un fosfolípido. En particular, el resto hidrófobo es el ácido palmítico y la preparación de liposomas pueden contener además un adyuvante tal como, por ejemplo, lípido A, alumbre, fosfato cálcico, la interleucina 1, y/o microcápsulas de polisacáridos y proteínas, pero especialmente un lípido
10 destoxificada A, tal como monofosforil o difosforil lípido A o el alumbre.

Estas y composiciones adicionales que pueden usarse adecuadamente en la mezclas de la presente invención se describen, por ejemplo, en la Solicitud internacional publicada WO 2007/068411.

15 El diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide o de una predisposición a una enfermedad o afección asociadas a amiloide en un paciente puede lograrse mediante la detección de la unión de un compuesto específico de acuerdo con la invención a la proteína amiloide en una muestra, que incluye llevar la muestra sospechosa de contener el antígeno amiloide en contacto con un compuesto de la invención que se une la proteína amiloide, permitiendo que el compuesto de la invención para unirse a la proteína amiloide para formar un complejo
20 compuesto/proteína, la detección de la formación del complejo compuesto/proteína y correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra, comparar opcionalmente la cantidad de dicho complejo de compuesto/proteína a un valor de control normal, en la que un aumento en la cantidad de dicho agregado en comparación con un valor de control normal puede indicar que dicho paciente padece o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o una afección asociadas a amiloide.

25 El seguimiento por ordenador de la enfermedad mínima residual en un paciente después del tratamiento con un compuesto o una mezcla de acuerdo con la invención puede lograrse mediante la detección de la unión de un compuesto de acuerdo con la invención a la proteína amiloide en una muestra, que incluye llevar la muestra sospechosa de contener específica el antígeno amiloide en contacto con un compuesto de la invención que se une la proteína amiloide, permitiendo que el compuesto para unirse a la proteína amiloide para formar un complejo
30 compuesto/proteína, la detección de la formación del complejo de compuesto/proteína y correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra, comparar opcionalmente la cantidad de dicho complejo de compuesto/proteína a un valor de control normal, en el que un aumento en la cantidad de dicho agregado en comparación con un valor de control normal pueden indicar que dicho
35 paciente todavía puede sufrir de una enfermedad residual mínima.

La predicción de la capacidad de respuesta de un paciente a un tratamiento con un compuesto o composición o una mezcla de acuerdo con la invención puede lograrse mediante la detección de la unión de un compuesto de acuerdo con la invención a la proteína amiloide en una muestra, que incluye llevar la muestra sospechosa de específica
40 contener la proteína amiloide en contacto con un compuesto de la invención que se une la proteína amiloide, permitiendo que el compuesto para unirse a la proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína, la detección de la formación del complejo de compuesto/proteína y correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra, comparar opcionalmente la cantidad de dicho complejo de compuesto/proteína antes y después del inicio del tratamiento, en el que una
45 disminución en la cantidad de dicho agregado puede indicar que dicho paciente tiene un alto potencial de ser sensibles al tratamiento.

Las muestras biológicas que pueden usarse en el diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide para el diagnóstico de una predisposición a una enfermedad o una afección asociadas a amiloide o para el seguimiento de la enfermedad residual mínima en un paciente o para predecir la capacidad de respuesta de un
50 paciente a un tratamiento con un compuesto o una composición o una mezcla de acuerdo con la invención y como se describen en el presente documento antes de que se, por ejemplo, fluidos tales como suero, plasma, saliva, secreciones gástricas, mucus, fluido cerebroespinal, fluido linfático y similares, o muestras de tejidos o células obtengan a partir un organismo tal como neural, el cerebro, cardíacas o tejido vascular. Para determinar la presencia o
55 ausencia de la proteína amiloide en una muestra de cualquier inmunoensayo conocido por los expertos ordinarios en la técnica (véase Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, 1988, 555 a 612) puede usarse tal como, por ejemplo, ensayos que utilizan métodos de detección indirectos usando reactivos indirectos para la detección, ELISA y ensayos de inmunoprecipitación y aglutinación. Se da una descripción detallada de este ensayo, por ejemplo, en el documento WO96/13590 de Maertens and Stuyver, Zrein *et al.* (1998) y el
60 documento WO96/29605.

El complejo compuesto/proteína puede detectarse a través de una marca unida al compuesto.

65 Los inmunoensayos usados en aplicaciones de diagnóstico o en aplicaciones para el diagnóstico de una predisposición a una enfermedad o una afección asociadas a amiloide o para el seguimiento de la enfermedad residual mínima en un paciente o para predecir la capacidad de respuesta de un paciente a un tratamiento con un compuesto o

composición o una mezcla de acuerdo con la invención y como se describe en el presente documento anteriormente, normalmente se basan en antígenos marcados, anticuerpos o reactivos secundarios para detección. Estas proteínas o reactivos pueden marcarse con compuestos conocidos en general por los expertos en la materia, que incluyen enzimas, radioisótopos, y fluorescentes, luminiscentes y sustancias cromogénicas que incluyen partículas coloreadas, tales como perlas de oro y látex coloidales. De éstos, el etiquetado radiactivo puede usarse para casi todos los tipos de ensayos y con la mayoría de las variaciones. Los marcadores enzimáticos conjugados son particularmente útiles cuando la radiactividad debe evitarse o cuando se necesitan resultados rápidos. Los fluorocromos, aunque requiere un equipo caro para su uso, proporciona un método muy sensible de detección. Los anticuerpos útiles en estos ensayos incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales y la afinidad de los anticuerpos policlonales purificados.

Alternativamente, el compuesto de la invención puede marcarse indirectamente mediante reacción con sustancias marcadas que tienen afinidad por inmunoglobulina, tales como proteína A o G o segundos anticuerpos. El anticuerpo puede conjugarse con una segunda sustancia y detectarse con una tercera sustancia marcada que tiene una afinidad por la segunda sustancia conjugada con el anticuerpo. Por ejemplo, el anticuerpo puede conjugarse con biotina y el conjugado anticuerpo-biotina detectarse usando avidina o estreptavidina marcada. Del mismo modo, el anticuerpo puede conjugarse a un hapteno y se detectó el conjugado de anticuerpo hapteno usando anticuerpo marcado anti-hapteno.

Los expertos en la materia conocerán estos y otros marcadores adecuados que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención. La unión de estos marcadores a anticuerpos o fragmentos de los mismos puede lograrse usando técnicas estándares comúnmente conocidas por los expertos normales en la materia. Se describen técnicas típicas por Kennedy, J. H., *et al.*, 1976 (Clin. Chim. Acta 70:1-31), y Schurs, A. H. W. M., *et al.* 1977 (Clin. Chim Acta 81:1-40). Las técnicas de acoplamiento mencionadas en esta última son el método del glutaraldehído, el método de peryodato, el método de dimaleimida y otros.

Los inmunoensayos actuales utilizan un método de anticuerpo doble para detectar la presencia de un analito, en el que el anticuerpo está marcado indirectamente por reactividad con un segundo anticuerpo que se ha marcado con un marcador detectable. El segundo anticuerpo es preferentemente uno que se une a anticuerpos del animal del que se obtiene a partir del anticuerpo monoclonal. En otras palabras, si el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo de ratón, después, el segundo anticuerpo marcado es un anticuerpo anti-ratón. Para el anticuerpo monoclonal que se usa en el ensayo descrito a continuación, esta etiqueta es preferentemente una marca revestida con anticuerpo, en particular una perla magnética. Para el anticuerpo policlonal a emplear en el inmunoensayo descrito en el presente documento, la marca es preferentemente una molécula detectable tal como un marcador radiactivo, fluorescente o una sustancia electroquimioluminiscente.

También puede emplearse un sistema de doble anticuerpo alternativa, a menudo se hace referencia a los sistemas de formato lo más rápido, ya que se adaptan a las determinaciones rápidas de la presencia de un analito. El sistema requiere una alta afinidad entre el anticuerpo y el analito. De acuerdo con una realización de la presente invención, la presencia del antígeno de amiloide se determina usando un par de anticuerpos, cada uno específico para el antígeno de amiloide. Uno de dichos pares de anticuerpos se refieren en el presente documento como un "anticuerpo detector" y el otro de dicho par de anticuerpos se refiere en el presente documento como un "anticuerpo de captura". El anticuerpo monoclonal puede usarse ya sea como un anticuerpo de captura o un anticuerpo detector. El anticuerpo monoclonal también puede usarse como tanto la captura y el anticuerpo detector, juntos en un único ensayo. Una realización de la presente invención por lo tanto usa el método sándwich de doble anticuerpo para la detección de antígeno de amiloide en una muestra de fluido biológico. En este método, el analito (antígeno amiloide) se intercala entre el anticuerpo detector y el anticuerpo de captura, el anticuerpo de captura está irreversiblemente inmovilizado sobre un soporte sólido. El anticuerpo detector contendría una marca detectable, con el fin de identificar la presencia del sandwich de anticuerpo-analito y así la presencia del analito.

Las sustancias en fase sólida de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, placas de microtítulo, tubos de ensayo de poliestireno, perlas magnéticas, plásticas o de vidrio y los portaobjetos que son bien conocidos en el campo de radioinmunoensayo y la enzima inmunoensayo. Los métodos para acoplar anticuerpos a fases sólidas son bien conocidos para los expertos en la técnica. Más recientemente, un número de material poroso tal como nilón, nitrocelulosa, acetato de celulosa, fibras de vidrio y otros polímeros porosos han sido empleados como soportes sólidos.

La carga de la placa en el tejido y/o cuerpo fluido (tal como la capa de la retina de células ganglionares de un animal, particularmente un mamífero, y especialmente un ser humano que padece una enfermedad ocular asociada a anomalías/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociada a anomalías/cambios patológicos relacionadas con β amiloide en los tejidos del sistema visual) pueden calcularse por métodos conocidos en la técnica tales como el descrito en la Ding, J. -D. *et al.*, " Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: Anti-amyloid- β antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model", Vision Research (2007), doi:10.1016/j.visres.2007.07.025.

Un compuesto de acuerdo con la presente invención también puede incorporarse en un kit de prueba para la detección de una proteína amiloide. El kit de ensayo comprende normalmente un recipiente que contiene uno o más compuestos

2. El compuesto del apartado 1, en el que cada enlazador K es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
- 5 3. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 y 2, en los que R^1 es $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}$ -alquilo C_{1-4} o $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$.
4. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 3, en los que R^2 es H o arilo.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 4.
6. La composición farmacéutica del apartado 5 que comprende adicionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 7. Uso del compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 4 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una proteína amiloide o tipo amiloide.
8. El uso del apartado 7, en el que la enfermedad es un trastorno neurológica.
- 20 9. El uso del apartado 8, en el que el trastorno neurológico es Enfermedad de Alzheimer (AD), demencia de cuerpo de Lewy (LBD), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo Holandés), el complejo de Parkinson-Demencia de Guam o deterioro cognitivo suave (MCI).
10. El uso de apartado 9, en el que el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.
- 25 11. El uso de apartado 7, en el que la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, miositis de cuerpos de inclusión (IBM), enfermedad de Creutzfeldt Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), diabetes de comienzo en adulto, amiloidosis cardíaca senil, tumores endocrinos, glaucoma, amiloidosis ocular, degeneración retinal primaria, degeneración macular (tal como, degeneración macular relacionada con la edad (AMD)), drusas de nervios ópticos, neuropatía óptica, neuritis óptico o distrofia reticular.
- 30 12. El compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 4 para tratar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una proteína amiloide y/o tipo amiloide.
- 35 13. El compuesto del apartado 7, en el que la enfermedad es un trastorno neurológico.
14. El compuesto del apartado 8, en el que el trastorno neurológico es Enfermedad de Alzheimer (AD), demencia de cuerpo de Lewy (LBD), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo Holandés), el complejo de Parkinson-Demencia de Guam o deterioro cognitivo suave (MCI).
- 40 15. El compuesto del apartado 9, en el que el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.
16. El compuesto del apartado 7, en el que la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, miositis de cuerpos de inclusión (IBM), enfermedad de Creutzfeldt Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), diabetes de comienzo en adulto, amiloidosis cardíaca senil, tumores endocrinos, glaucoma, amiloidosis ocular, degeneración retinal primaria, degeneración macular (tal como, degeneración macular relacionada con la edad (AMD)), drusas de nervios ópticos, neuropatía óptica, neuritis óptico o distrofia reticular.
- 45 17. Una mezcla que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4 y opcionalmente al menos un compuesto biológicamente activo adicional y/o un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 18. La mezcla de acuerdo con el apartado 17, en el que el compuesto biológicamente activo adicional es un compuesto usado en el tratamiento de amiloidosis.
- 55 19. La mezcla de acuerdo con el apartado 17 o 18, en el que el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona entre el grupo que consiste en anticuerpos, vacunas, compuestos contra el estrés oxidativo, compuestos anti-apoptóticos, quelantes de metales, inhibidores de la reparación del ADN, tales como pirenzepina y metabolitos, 3-amino-1-propanosulfónico (3APS), 1,3-propanedisulfonate (1,3PDS), activadores α -secretasa, inhibidores de β y γ secretasa, proteínas tau, neurotransmisores, interruptores de β -hoja, atrayentes para la componentes celulares de limpieza/agotamiento de β amiloide, inhibidores de la β amiloide N-terminal truncado que incluyen la β amiloide 3-42 piroglutamado, moléculas antiinflamatorias o inhibidores de la colinesterasa (ChEI), tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o la galantamina, agonistas de M1 y otros fármacos que incluyen cualquier fármaco modificador de amiloide o tau y suplementos nutritivos.
- 60
- 65

20. La mezcla de acuerdo con el apartado 19, en la que el compuesto biológicamente activo es un inhibidor de colinesterasa (ChEI).
- 5 21. La mezcla de acuerdo con el apartado 19, en el que el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona entre el grupo que consiste en tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina, niacina y memantina.
- 10 22. La mezcla de acuerdo con el apartado 17, en el que el compuesto biológicamente activo adicional es un anticuerpo, particularmente un anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de los mismos.
- 15 23. La mezcla de acuerdo con el apartado 22, en el que el anticuerpo, particularmente el anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de los mismos, es un anticuerpo que se une a β amiloide.
- 20 24. La mezcla de acuerdo con el apartado 22 o 23, en el que el anticuerpo, particularmente el anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales de los mismos, es un anticuerpo, anticuerpo que en la incubación con péptidos amiloides solubles poliméricos y/o monoméricos amiloides, particularmente con péptidos monoméricos β amiloides, tal como, por ejemplo, péptidos monoméricos $A\beta$ 1-39, 1-40, 1-41, o 1-42, y/o péptido β amiloide, soluble, polimérico que comprende una pluralidad de las unidades $A\beta$, pero especialmente con un péptido amiloide soluble polimérico $A\beta$ y/o monomérico $A\beta_{1-42}$ que comprende una pluralidad de unidades monoméricas $A\beta_{1-42}$, inhibe la agregación de los monómeros $A\beta$ en fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular, y además, en la co-incubación con fibrillas o filamentos amiloides, poliméricos, preformados, de alto peso molecular, formados por agregación de péptidos monoméricos, particularmente péptidos monoméricos β amiloide tales como, por ejemplo, péptidos monoméricos $A\beta$ 1-39, 1-40, 1-41, o 1-42, pero especialmente péptidos monoméricos $A\beta_{1-42}$, es capaz de desagregar las fibrillas o filamentos poliméricos preformados.
- 25 25. La mezcla de acuerdo con el apartado 22, en el que el anticuerpo es un anticuerpo quimérico o una parte funcional del mismo, o un anticuerpo humanizado o una parte funcional del mismo.
- 30 26. La mezcla de acuerdo con el apartado 22, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal seleccionado entre el grupo de anticuerpos que tienen las propiedades características de un anticuerpo producido por la línea celular de hibridoma:
- 35 a) FP 12H3, depositada el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente como DSM ACC2752;
 b) FP 12H3-C2, depositada el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente como DSM ACC2750;
 40 c) FP 12H3-G2, depositada el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente como DSM ACC2751;
 d) ET 7E3, depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755; y
 e) EJ 7H3, depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756.
- 45 27. La mezcla de acuerdo con el apartado 22, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal seleccionado entre el grupo de anticuerpos producido por la línea celular de hibridoma:
- 50 a) FP 12H3, depositada el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente como DSM ACC2752;
 b) FP 12H3-C2, depositada el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente como DSM ACC2750;
 55 c) FP 12H3-G2, depositada el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente como DSM ACC2751;
 d) ET 7E3, depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755; y
 e) EJ 7H3, depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756.
- 60 28. La mezcla de acuerdo con el apartado 22, en el que el anticuerpo es un anticuerpo humanizado que presenta una cadena ligera y una cadena pesada como se representa en la SEQ ID n.º 2 y la SEQ ID n.º 4 de la Solicitud Internacional n.º PCT/US2007/073504.
- 65 29. La mezcla de acuerdo con el apartado 22, en el que el anticuerpo es un anticuerpo humanizado que presenta una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada como se representa en la SEQ ID n.º 1 y en la SEQ ID n.º 3 de la Solicitud Internacional n.º PCT/US2007/073504.
30. La mezcla de acuerdo con el apartado 17, en el que el compuesto biológicamente activo adicional es un fragmento de péptido antigénico $A\beta$ que consiste en un tramo único o repetitivo de una pluralidad de residuos de aminoácidos contiguos de la parte N-terminal del péptido $A\beta$, particularmente un tramo de entre 13 y 15 residuos de

aminoácidos contiguos.

- 5 31. La mezcla de acuerdo con el apartado 30, en el que el fragmento de péptido antigénico A β es un antígeno de péptido A β ₁₋₁₅.
32. La mezcla de acuerdo con el apartado 30, en el que el antígeno de péptido A β ₁₋₁₅ es un antígeno de péptido A β ₁₋₁₅ palmitoilado modificados por residuos de palmitoilo unidos covalentemente, particularmente entre 2 y 4, más particularmente 4 residuos, en cada extremo del péptido reconstituido en un liposoma.
- 10 33. La mezcla de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 17 a 32, en el que el compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están presentes en una cantidad eficaz.
- 15 34. Un método de recolección de datos para el diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide en una muestra simple, que comprende:
- (a) poner una muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4;
 - (b) permitir que el compuesto se una a la proteína amiloide;
 - (c) detectar el compuesto unido a la proteína; y
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o ausencia del compuesto que se une con la proteína amiloide con la presencia o ausencia de proteína amiloide en la muestra.
- 20
35. Un método de determinar el grado de carga de placa amiloidogénicas en un tejido y/o un fluido corporal que comprende:
- (a) proporcionar una muestra representativa del tejido y/o fluido corporal en investigación;
 - (b) probar la muestra para la presencia de proteína amiloide con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de los apartados 1 a 4;
 - (c) determinar la cantidad de compuesto unido a la proteína amiloide; y
 - (d) calcular la carga de placa en el tejido y/o fluido corporal.
- 25 30
36. El método de acuerdo con el apartado 35, en el que la determinación en la etapa (c) se realiza tal que la presencia o ausencia del compuesto que se une con la proteína amiloide correlaciona con la presencia o ausencia de proteína amiloide.
- 35
37. Un método de recolección de datos para determinar una predisposición a una enfermedad o una afección asociadas a amiloide en un paciente que comprende detectar la unión específica de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4 a una proteína amiloide en una muestra que comprende las etapas de:
- (a) poner la muestra sospechosa de contener la proteína amiloide en contacto con un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
 - (b) permitir que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína;
 - (c) detectar la formación del complejo compuesto/proteína;
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o ausencia del complejo compuesto/proteína con la presencia o ausencia de proteína amiloide en la muestra; y
 - (e) compara opcionalmente la cantidad del complejo compuesto/proteína a un valor de control normal.
- 40 45
38. Un método de recolección de datos para controlar la enfermedad residual mínima en un paciente después del tratamiento con un anticuerpo o una composición vacuna, en el que el método comprende:
- (a) poner la muestra sospechosa de contener la proteína amiloide en contacto con un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
 - (b) permitir que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína;
 - (c) detectar la formación del complejo compuesto/proteína;
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o ausencia del complejo compuesto/proteína con la presencia o ausencia de proteína amiloide en la muestra; y
 - (e) compara opcionalmente la cantidad del complejo compuesto/proteína a un valor de control normal.
- 50 55
39. Un método de recolección de datos para predecir la capacidad de respuesta de un paciente que se trata con un anticuerpo o composición vacuna, que comprende:
- (a) poner la muestra sospechosa de contener la proteína amiloide en contacto con un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
 - (b) permitir que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína;
 - (c) detectar la formación del complejo compuesto/proteína;
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o ausencia del complejo compuesto/proteína con la presencia o
- 60 65

ausencia de proteína amiloide en la muestra; y

(e) compara opcionalmente la cantidad del complejo compuesto/proteína a un valor de control normal.

5 40. Un kit de prueba para la detección y/o diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4.

10 41. El kit de prueba de acuerdo con el apartado 40 que comprende un recipiente que retiene uno o más compuestos de acuerdo con uno cualquiera de los apartados 1 a 4 e instrucciones para usar el compuesto para el propósito de unirse a una proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína y detectar la formación del complejo compuesto/proteína tal que la presencia o ausencia del complejo compuesto/proteína se correlaciona con la presencia o ausencia de la proteína amiloide.

15 42. Uso compuesto de uno cualquiera de los apartados 1 a 4 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o una afección oculares asociadas a una anomalía/un cambio patológicos en el tejido del sistema visual, particularmente asociadas a una anomalía/un cambio patológicos relacionados con β amiloide en el tejido del sistema visual.

20 43. El uso de apartado 42, en el que la enfermedad o afección ocular se selecciona entre el grupo que consiste en degradación neuronal, déficits visuales corticales, glaucoma, catarata debido a la deposición de β amiloide, amiloidosis ocular, degeneración retinal primaria, degeneración macular, por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica y distrofia reticular.

25 44. Un compuesto of cualquiera de los apartados 1 a 4 para tratar o prevenir una enfermedad o una afección oculares asociadas a una anomalía/un cambio patológicos en el tejido del sistema visual, particularmente asociadas a una anomalía/un cambio patológicos relacionados con β amiloide en el tejido del sistema visual.

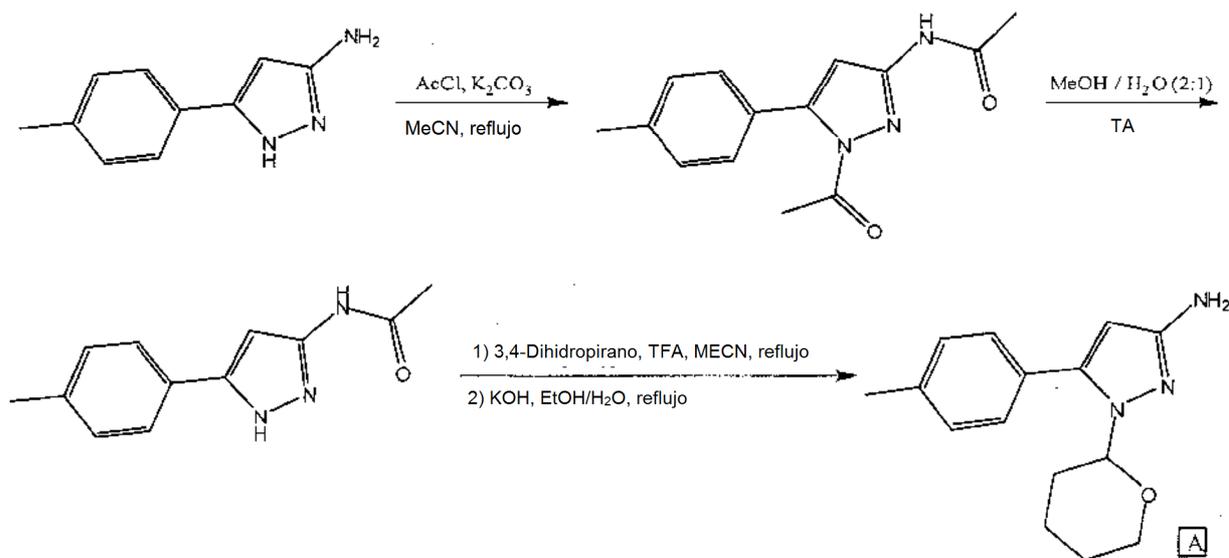
30 45. El compuesto del apartado 44, en el que la enfermedad o afección ocular se selecciona entre el grupo que consiste en degradación neuronal, déficits visuales corticales, glaucoma, catarata debido a deposición de β amiloide, amiloidosis ocular, degeneración retinal primaria, degeneración macular, por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad, drusas del nervio óptico, neuropatía óptico, neuritis óptica y distrofia reticular.

Ejemplos

35 La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes.

Preparación de 2a (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de 5-p-Tolil-N-((5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-3-amina



40 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (6,16 ml, 86,60 mmol) a una suspensión de 5-amino-3-(4-metilfenil)pirazol (5 g, 28,86 mmol) y carbonato potásico (14 g, 101,03 mmol) en MeCN anhidro (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a suspender en CHCl_3 , y se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 ac. sat., H_2O y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y la

45

N-(1-acetil-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)acetamida en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5 Se disolvió N-(1-acetil-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)acetamida en bruto disolvió en una mezcla de MeOH/THF/H₂O (2:2:1, 150 ml) con 2 gotas de una solución de amoniaco al 33 %. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, después los disolventes se evaporaron y la N-(5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)acetamida en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

EM (IEN): *m/z*: 216,29 [MH⁺].

10 Una mezcla de N(5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)acetamida en bruto (28,86 mmol), 3,4-dihidro-2Hpirano (6,7 ml, 72,15 mmol) y ácido trifluoroacético (43 µl, 0,58 mmol) en MeCN anhidro (60 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a suspender en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con H₂O y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y la N-(5-tolil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

EM (IEN): *m/z*: 300,33 [MH⁺].

15 Se disolvió N-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)acetamida en bruto (28,86 mmol) en EtOH/H₂O (2:3, 100 ml) junto con hidróxido potásico (11 g, 202 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y después se extrajo con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE-EtOAc, 7:3 a 3:7) dio 5-tolil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-amina (2,99 g del reigioisómero A y 4,39 g del reigioisómero B, 99 % durante 4 etapas).

Reigioisómero A:

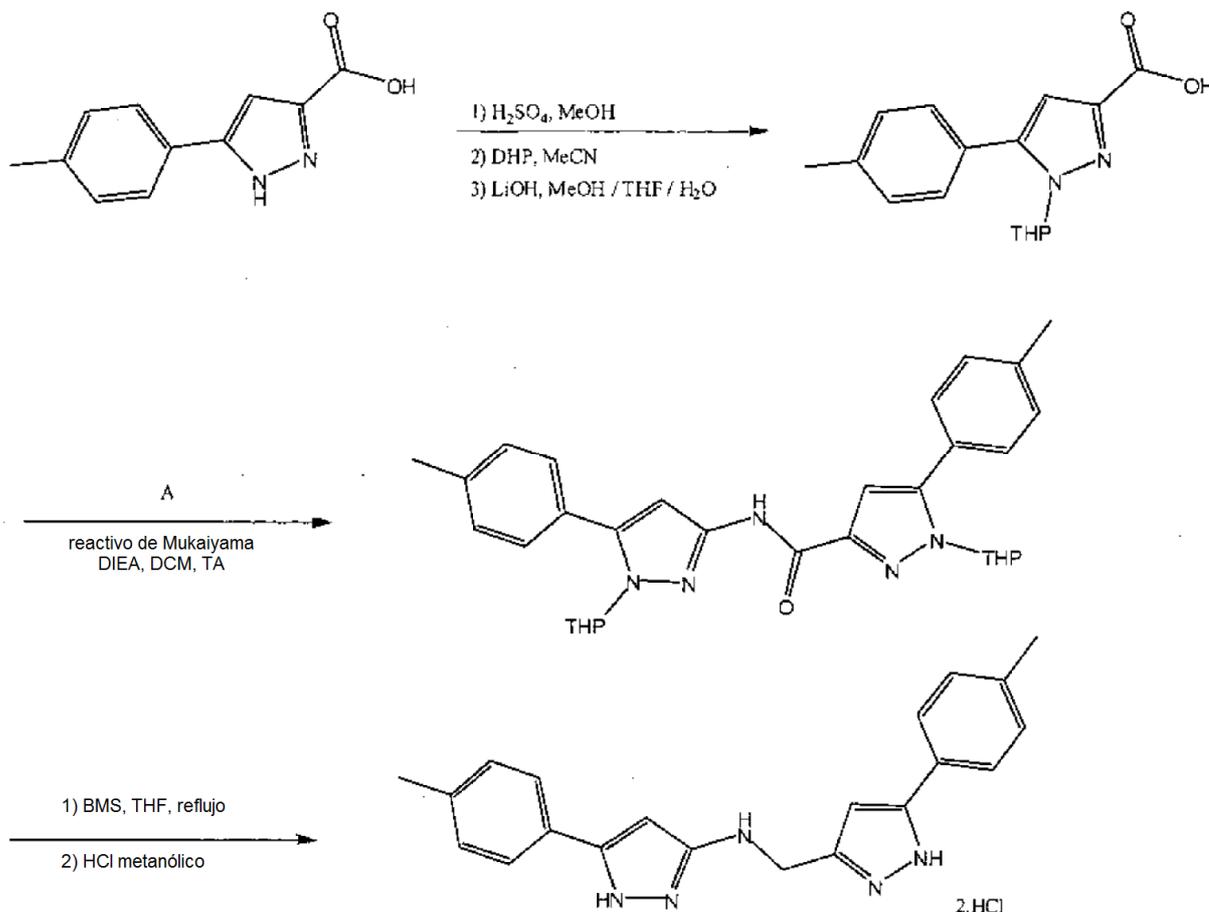
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,38 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,01 (m a, 3 H), 3,68 (dt, *J* = 11,5 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,03-2,14 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 3H).

EM (IEN): *m/z*: 258,37 [MH⁺].

30 Reigioisómero B:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,03 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,69 (s a, 2H), 3,54 (dt, *J* = 12,0 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 3H).

35 EM (IEN): *m/z*: 258,37 [MH⁺].



Se calentaron a reflujo durante 16 h ácido 5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico (250 mg, 1,24 mmol) y ácido sulfúrico (120 μ l, 1,48 mmol) en metanol (5 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a suspender en CH₂Cl₂. El residuo se filtró y el filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el sólido de color blanco se combinó con el precipitado recogido previamente. Se obtuvo 5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (224 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 129,61, 125,45, 105,03, 52,02, 21,19.

Una mezcla de 5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (224 mg, 1,03 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (190 μ l, 2,07 mmol) y ácido trifluoroacético (2 μ l, 0,02 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se volvió a suspender en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con H₂O y salmuera. Después de secarse con Na₂SO₄, la evaporación del disolvente y la cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE-EtOAc, 6:4) se obtuvo 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (363 mg, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,25 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,57 (f, J = 10,8 Hz, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,82 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 1,58-1,52 (m, 3H).

Se disolvió 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (363 mg, 0,70 mmol) en una mezcla de MeOH/THF/H₂O (1:2:1, 4 ml). Se añadió hidróxido de litio y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. La fase acuosa se evaporó. Se obtuvo ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico (205 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (f, J = 10,8 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Se añadió 5-tolil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-amina (compuesto A, 81 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,34 mmol), yoduro 2-cloro-1-metilpiridinio (122 mg, 0,47 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (163 μ l, 0,94 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE-EtOAc, 9:1) y dio 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-((1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)

-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxamida (70 mg, 43 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,37 (s, 0,5H), 9,34 (s, 0,5H), 7,43 (m, 4H), 7,28 (m, 4H), 6,95 (s, 0,5H), 6,94 (s, 0,5H), 6,90 (s, 1H), 5,24 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,25 (m, 4H).

5

Se suspendió 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxamida (142 mg, 0,27 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se añadió gota a gota un complejo borano dimetilsulfuro (177 μl, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió MeOH (500 μl). Después, la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 N), hasta que se obtuvo un pH < 2 y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se añadió en una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) después de secarse las fases orgánicas con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc); se obtuvo 5-p-tolil-N-((5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color blanco.

10

15

Se recristalizó 5-p-tolil-N-((5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-3-amina (27 mg, 0,078 mmol) en HCl metanólico (3 N, 1 ml). El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío; sólido de color blanco. Pf = 132 °C.

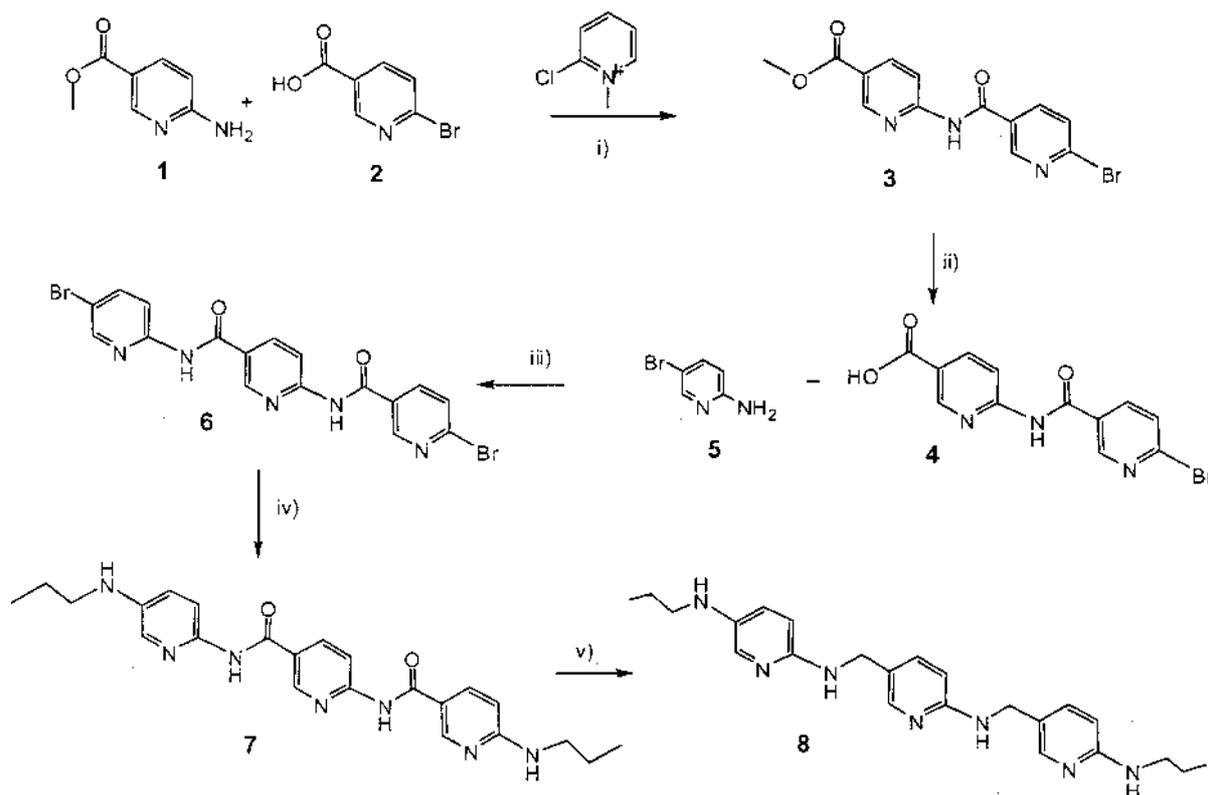
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

20

Preparación de 2c:

N⁵-Propil-N²-((6-(6-(propilamino)piridin-3-il)metilamino)piridin-3-il)metil)piridina-2,5-diamina

25



Reactivos: i) yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio ii) KOH/EtOH/H₂O iii) yoduro de 5/2-cloro-1-metilpiridinio iv) n-propilamina/reflujo, 16 h v) BMS/THF/32 h

30

Se añadieron yoduro 2-cloro-1-metilpiridinio (2,99 g, 10 mmol) y DIPEA (3 ml) a una mezcla de 6-aminonicotinato de metilo 1 (760 mg, 5 mmol) y ácido 6-bromonicotínico 2 (1 g, 5 mmol) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta (= temperatura ambiente) durante 4 días. A la conclusión de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a 1/3 de su volumen y el producto precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró, se diluyó con cloroformo (100 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un producto de color amarillo en bruto, que se cristalizó en EtOAc para dar 6-(6-bromonicotinamido)nicotinato de metilo 3 en forma de un sólido de color blanco (1 g, 65,4 %). Pf. 234 - 235 °C.

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,5 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 12 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).
EM (IEN): *m/z* = 338 (M+2H)

5 Se añadieron microgránulos de KOH (5 g) a una suspensión de 6-(6-bromonicotinamido)nicotinato de metilo **3** (5 g, 14,8 mmol) en metanol y agua (150/50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después, el disolvente se evaporó y el pH se ajustó por debajo de 2. El sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó con agua fría y se secó al vacío al vacío para dar ácido 6-(6-bromonicotinamido)nicotínico **4** (1,8 g, 37 %). Pf. 270-272 °C.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,52 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H). EM (IEN): *m/z* = 322 (M+).

15 Se añadió yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (2,37 g, 18,6 mmol) a una suspensión de ácido 6-(6-bromonicotinamido)nicotínico **4** (2 g, 6,21 mmol) y 2-amino-5-bromopiridina **5** (1,07 g, 6,21 mmol) en THF (100 ml), seguido de DIPEA (2,4 g, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a TA. La suspensión se retiró por filtración y se lavó con agua (25 ml). El filtrado se concentró, se diluyó en cloroformo, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. El producto precipitó durante la evaporación y se secó al vacío para dar 6-bromo-N-(5-(5-bromopiridin-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)nicotinamida **6** en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 14 %). Pf. 245-247 °C.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,1 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,1 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz), 3,2 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 1,57 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 6H).
EM (IEN): *m/z* = 478 (M+H).

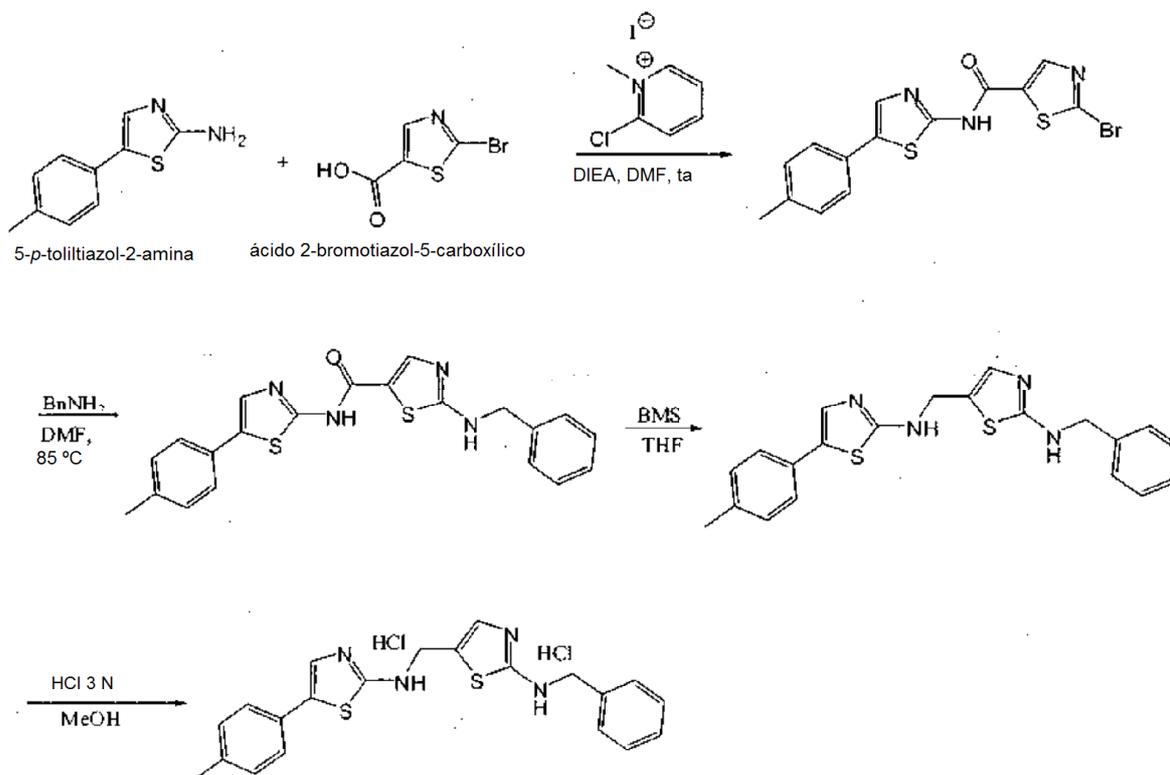
25 Se disolvió 6-bromo-N-(5-(5-bromopiridin-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)nicotinamida **6** (350 mg, 0,73 mmol) en n-propilamina pura. La mezcla de reacción se calentó durante 3 días a temperatura de reflujo. Después, el disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se cristalizó en EtOAc para dar 6-(propilamino)-N-(5-(5-(propilamino)piridin-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)nicotinamida **7** (122 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 249-250 °C.

30 RMN ¹H (400 MHz, D₂O + DMSO-d₆): δ = 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J₁ = 2,2, J₂ = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J₁ = 2,2, J₂ = 9,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J₁ = 1,6, J₂ = 8,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 1,54 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 6H). EM (IEN): *m/z* = 457 (M+Na).

35 Se añadió BMS (129 µl, 1,73 mmol) a una solución de 6-(propilamino)-N-(5-(5-(propilamino)piridin-2-ilcarbamoil)piridin-2-il)nicotinamida **7** (75 mg, 0,173 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió, después se añadió MeOH seguido de HCl conc. La mezcla se calentó a reflujo de nuevo durante otras 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó en agua (5 ml) y el pH se ajustó a 14 usando una solución de NaOH. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (50 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente produjo un residuo que se purificó sobre gel de sílice (2:98, MeOH:EtOAc) para dar un material pegajoso de color pardo (5 mg, 7 %). Después, se trató con HCl/MeOH para dar cal clorhidrato de N⁵-propil-N²-((6-((6-(propilamino)piridin-3-il)metilamino)piridin-3-il)metil)piridina-2,5-diamina **8** (5 mg) en forma de un material gomoso.

40 RMN ¹H (400 MHz, D₂O + DMSO-d₆): δ = 8,48 (s, 3H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,08 (s a, 2H), 5,04 (s a, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,03 (m, 6H).
45 EM (IEN): *m/z* = 408 (M+3H)

Preparación de 2 h (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de *N*-bencil-5-((5-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina

5

Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,55 g, 2,2 mmol), DIEA (0,37 g, 2,9 mmol) y 5-*p*-toliltiazol-2-amina (0,27 g, 1,44 mmol) a una suspensión de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (0,30 g, 1,44 mmol) en DMF (5 ml). La solución resultante se agitó a TA hasta la finalización de la reacción. Después, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por columna (30 % AcOEt/PE), produciendo 2-bromo-*N*-(5-*p*-toliltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (250 mg, 46 %) en forma de un sólido.

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 8,19 (s, 1H), 7,6 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 2,31 (s, 3 H).
 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 157,89, 149,44, 147,77, 144,33, 143,16, 141,99, 138,10, 137,38, 131,07, 129,32, 125,87, 107,34, 20,93.

15

EM (IEN): m/z (%): 379,87 [MH^+].

Se añadió bencilamina (0,143 ml, 1,32 mmol) a una solución de 2-bromo-*N*-(5-*p*-toliltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (250 mg, 0,66 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después, se diluyó con AcOEt y se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por precipitación (AcOEt/PE), produciendo 2-(bencilamino)-*N*-(5-*p*-toliltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (190 mg, 71 %) en forma de un sólido.

20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 8,85 (s a, 1 H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1 H), 7,35 (m, 3H), 7,28, (m, 2 H), 7,23 (d, $J=8$ Hz, 2H), 4,53 (s, 1 H), 2,33 (s, 3H).

25

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 172,44, 158,89, 148,82, 145,74, 145,06, 137,99, 136,75, 131,58, 128,97, 128,15, 127,19, 126,92, 125,46, 118,98, 106,83, 47,44, 20,49.

EM (IEN): m/z (%): 407,36 [MH^+].

Se añadió BMS (0,2 ml, 2,1 mmol) a una solución de 2-(bencilamino)-*N*-(5-*p*-toliltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (170 mg, 0,42 mmol) en THF (6 ml) a TA. La solución resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después, la reacción se detuvo con MeOH (2 ml) y se añadió HCl 1 N hasta que el pH alcanzó 2. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 12 h, los disolventes orgánicos se evaporaron y la solución acuosa se neutralizó con NaOH 1 N, se extrajo con CHCl_3 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por columna (AcOEt), produciendo *N*-bencil-5-((5-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (30 mg, 18 %).

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7,59 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,23 (m, 5 H), 7,11 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,58 (s, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 3,41 (s a, 2 H), 2,29 (s, 3 H).
 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 197,01, 170,75, 151,05, 137,39, 137,26, 137,03, 131,82, 129,07, 128,48, 127,48, 127,41, 125,75, 121,99, 100,46, 49,30, 41,95, 20,99.

35

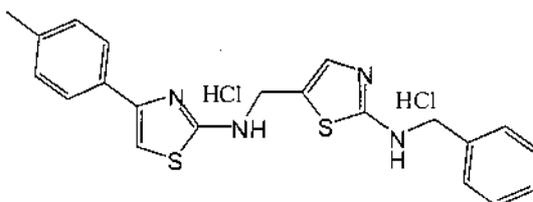
EM (IEN): m/z : 393,28 [MH^+].

Se disolvió *N*-bencil-5-((5-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (20 mg, 0,05 mmol) en HCl metanólico (3 N, 1 ml) y se añadió $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$. El sólido precipitado se filtró por decantación y se secó al vacío, produciendo diclorhidrato de *N*-bencil-5-((5-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 10 %). Pf. 105-106 °C.

5

Preparación de 2j (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de *N*-bencil-5-((4-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina



10

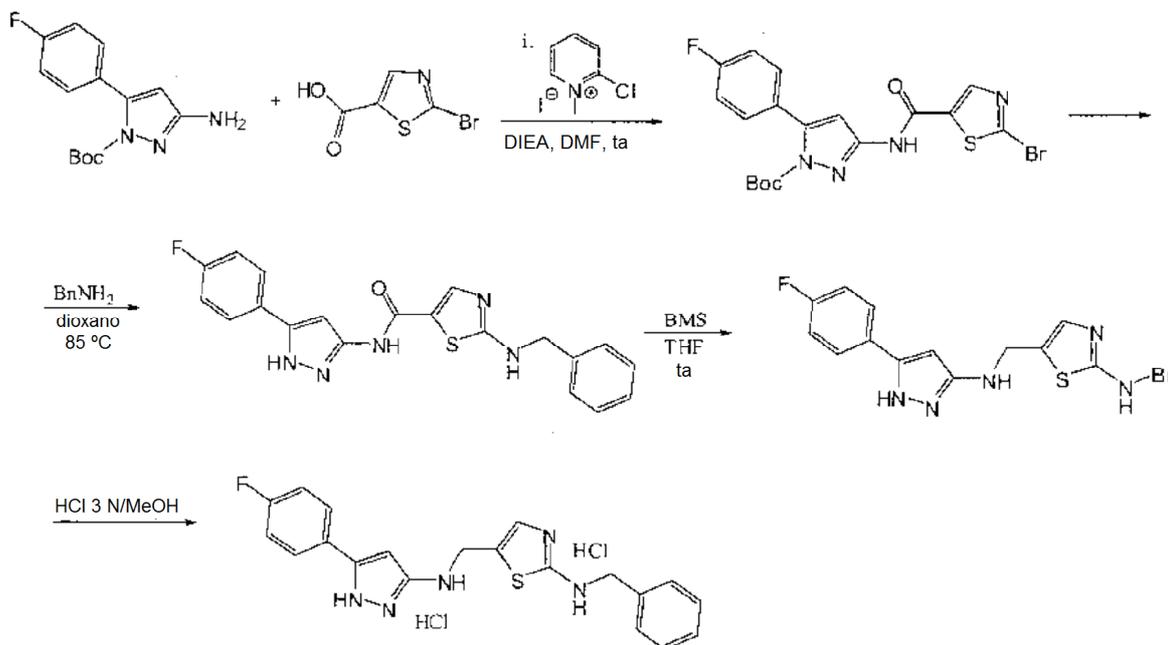
El compuesto **2j** se preparó como se describe para durante 2 h partiendo de 4-*p*-toliltiazol-2-amina y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico: (3,5 mg, 59 %). Pf. 106-108 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7,61 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,28 (m, 5 H), 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,60 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 170,68, 168,62, 151,11, 138,15, 137,48, 137,23, 131,86, 129,12, 128,55, 127,56, 127,74, 125,80, 122,076, 100,53, 49,33, 40,07, 21,07.

EM (IEN): m/z (%): 393,29 $[\text{MH}^+]$.

20 Preparación de 2k (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de *N*-bencil-5-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)tiazol-2-amina



25

Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,84 g, 3,3 mmol), DIPEA (0,78 ml, 4,4 mmol) y 3-amino-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 2,2 mmol) a una solución de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (0,45 g, 2,2 mmol) en DMF (6 ml). La solución resultante se agitó a TA hasta la finalización de la reacción. Después, la mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por columna (gradiente de AcOEt/PE al 50 %-100 %), produciendo 3-(2-bromotiazol-5-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 11,39 (s, 1 NH), 8,56 (s, 1 H), 7,79 (t, $J = 7$ Hz, 2 H), 7,31 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 1,71 (s, 9H).

Se añadió bencilamina (0,1 ml, 0,87 mmol) a una solución de 3-(2-bromotiazol-5-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)-1Hpirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,43 mmol) en dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó a 85 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por columna (gradiente de MeOH/AcOEt al 0-10 %), produciendo 2-(bencilamino)-*N*-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-carboxamida

(180 mg, 90 %) en forma de un sólido.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,34-7,27 (m, 5H), 7,08 (t, *J*=8,6 Hz, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H).
 EM (IEN): *m/z*: 394,37 [MH⁺].

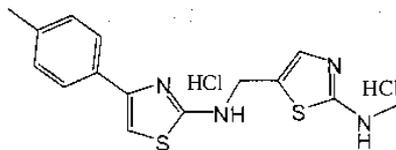
Se añadió BMS a una solución de 2-(bencilamino)-*N*-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)tiazol-5-carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) en THF (1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se detuvo con MeOH (0,5 ml) y se añadió HCl 1 N se añadió hasta que el pH = 2. Después de agitar la mezcla de reacción a TA durante 3 h, los disolventes orgánicos se evaporaron y la solución acuosa se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por columna (gradiente de MeOH/AcOEt 0-2 %), produciendo *N*-bencil-5-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)tiazol-2-amina

(59 mg, 98 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm): 7,49 (s, 2H), 7,30-7,27 (m, 5H), 7,03 (t, *J*=8 Hz, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H).
 EM (IEN): *m/z*: 380,34 [MH⁺].

Se disolvió *N*-bencil-5-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)tiazol-2-amina (59 mg, 0,13 mmol) en HCl metanólico (3 N, 1 ml) y se añadió AcOEt. El sólido precipitado se filtró por decantación y se secó al vacío, produciendo diclorhidrato de *N*-bencil-5-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)tiazol-2-amina en forma de un sólido de color amarillo (14 mg, 25 %). Pf. 78-80 °C.

Preparación de 2n (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de *N*-metil-5-((4-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina



El compuesto **2n** se preparó como se describe para **2w**, partiendo de 4-*p*-toliltiazol-2-amina y 2-(metil(tetrahidro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carbaldehído: (28 mg, 80 %). Pf. 114-116 °C.

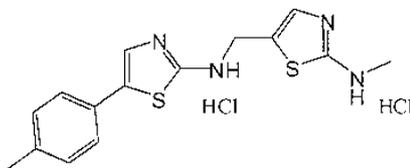
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,97 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6,99 (s, 1 H), 6,96 (s, 1H), 4,46 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,76 (d, *J*=4,3 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 169,73, 167,45, 149,76, 137,43, 136,43, 132,15, 128,97, 125,53, 121,96, 100,52, 40,52, 30,62, 20,76.

EM (IEN): *m/z*: 317,24 [MH⁺].

Preparación de 2o (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de *N*-metil-5-((5-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina



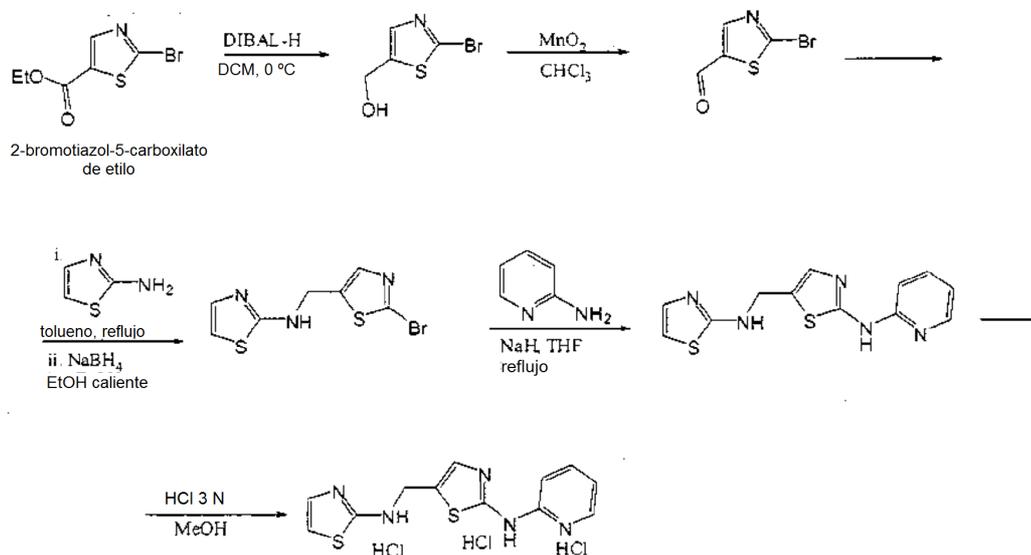
El compuesto **2o** se preparó como se describe para **2w**, partiendo de 5-*p*-toliltiazol-2-amina y 2-(metil(tetrahidro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carbaldehído: (70 mg, 78 %). Pf. no determinado (se descompone por encima de 140 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,97 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1 H), 6,96 (s, 1H), 4,46 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,75 (d, *J*=5 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 170,65, 168,37, 150,68, 138,36, 137,35, 133,08, 129,89, 126,45, 122,89, 101,45, 41,44, 31,55, 21,68.

EM (IEN): *m/z*: 317,38 [MH⁺].

Preparación de 2p (Ejemplo de referencia):

Triclorhidrato de *N*-(piridin-2-il)-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina

5

Se añadió DIBAL-H (1 M en hexanos, 16,88 ml, 16,88 mmol) a una solución de 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (2 g, 8,44 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 6 h. Después de inactivarse con MeOH (6 ml), se añadieron Et₂O y una solución saturada de sal Rochelle, la mezcla de reacción se agitó hasta que las dos fases se separaron claramente. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/PE al 30 %-100 %), produciendo (2-bromotiazol-5-il)metanol (1,44 g, 88 %) en forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,25 (s, 1H), 4,93 (s a, 1 H), 4,69 (s, 2 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 144,25, 139,58, 136,89, 57,19.

EM (IEN): *m/z*: 193,83 [MH⁺].

15

Se añadió MnO₂ (3,8 g, 37,10 mmol) a una solución de (2-bromotiazol-5-il)metanol (1,44 g, 7,42 mmol) en CHCl₃ (20 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 días. Después, la solución se filtró a través de celite y se concentró, produciendo 2-bromotiazol-5-carbaldehído (870 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,95 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 180,93, 150,47, 145,48, 142,91.

EM (IEN): *m/z*: 192,31 [MH⁺].

20

Una solución de 2-bromotiazol-5-carbaldehído (150 mg, 0,78 mmol) y 2-amino-tiazol (78 mg, 0,78 mmol) en tolueno (7 ml) y tamices moleculares de 3Å se agitaron a reflujo durante una noche. Después, la solución de color amarillo fuerte de la correspondiente imina se vertió sobre NaBH₄ (147 mg, 3,9 mmol) en EtOH caliente (50 ml). La solución incolora se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/PE al 30 %) produciendo *N*-((2-bromotiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina (110 mg, 51 %) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ (ppm): 7,33 (s, 1H) 6,95 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,9 (s a, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ (ppm): 169,00, 140,64, 139,95, 138,38, 136,27, 107,53, 41,29.

EM (IEN): *m/z*: 276,30 [MH⁺].

30

Se añadió 2-aminopiridina (0,150 g, 1,6 mmol) a una suspensión de NaH (64 mg, 1,6 mmol) en THF (4 ml). La solución resultante se agitó a 65 °C durante 45 min. Después, se añadió *N*-((2-bromotiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina (110 mg, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante una noche. La reacción se detuvo con agua y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (en AcOEt). LA precipitación de CHCl₃ se llevó a cabo para eliminar 2-aminopiridina en exceso, se obtuvo *N*-(piridin-2-il)-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo débil (15 mg, 14 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 11,12 (s a, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 168,17, 159,06, 151,41, 146,15, 138,34, 137,51, 135,44, 126,24, 115,52, 110,34, 106,35, 39,96.

EM (IEN): *m/z*: 290,32 [MH⁺].

40

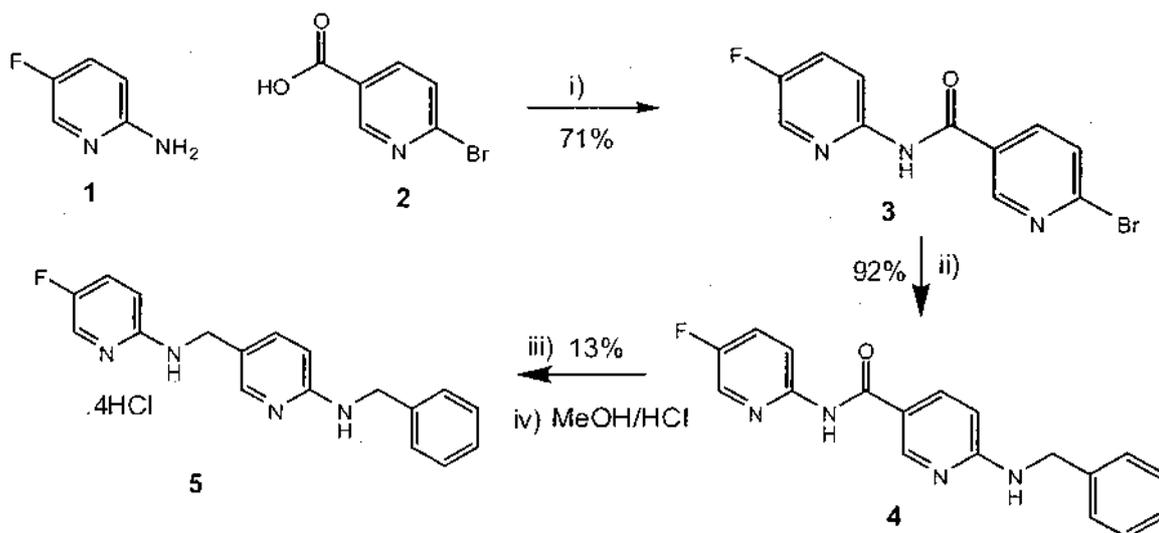
45

Se disolvió *N*-(piridin-2-il)-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (15 mg, 0,05 mmol) en HCl metanólico (3 N, 1 ml) y se añadió Et₂O. El sólido precipitado se filtró por decantación y se secó al vacío, produciendo triclóridrato de *N*-(piridin-2-il)-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (14 mg, 2 %, 95,5 % puro por HPLC). Pf. descomposición > 145 °C.

5

Preparación de 2q (Ejemplo de referencia):

N-Bencil-5-((5-fluoropiridin-2-ilamino)metil)piridin-2-amina



10

Reactivos: i) yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio/DIPEA/THF/ 24 h TA ii) Bencilamina/140 °C iii) BMS/THF/reflujo, 24 h iv) MeOH/HCl/TA/1 h

15 Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (2,2 g, 9,8 mmol) y DIPEA (1 ml) a una mezcla de 5-fluoropiridin-2-amina 1 (554 mg, 4,9 mmol) y ácido 6-bromonicotínico 2 (1 g, 4,9 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. A la conclusión de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a 1/3 de su volumen y el producto precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró, se diluyó con cloroformo (100 ml), se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un producto de color amarillo en bruto, que cristalizó en EtOAc para dar 6-bromo-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)nicotinamida 3 (1,05 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 173-174 °C.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,27 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,2 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H).

EM (IEN): *m/z* = (297, M+H).

25

La 6-bromo-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)nicotinamida 3 (500 mg, 1,68 mmol) se disolvió en bencilamina (2 ml) y se calentó a 140 °C durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se concentró. El producto se recristalizó en acetato de etilo y pet-éter para dar 6-(bencilamino)-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)nicotinamida 4 (500 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 167-168 °C.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,5 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H) 7,24 - 7,70(m, 7H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 4,18 (s, 2H).

EM (IEN): *m/z* = (323, M+H)

35 Se añadió BMS (400 µl) a una solución de 6-(bencilamino)-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)nicotinamida 4 en THF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA. Se añadieron MeOH (2 ml), seguido de HCl conc. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h, se concentró y se diluyó con agua (2 ml). El pH se ajustó a 14 y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (50 ml x 2). Todas las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice (1:1, EtOAc:Pet-éter) para dar

40

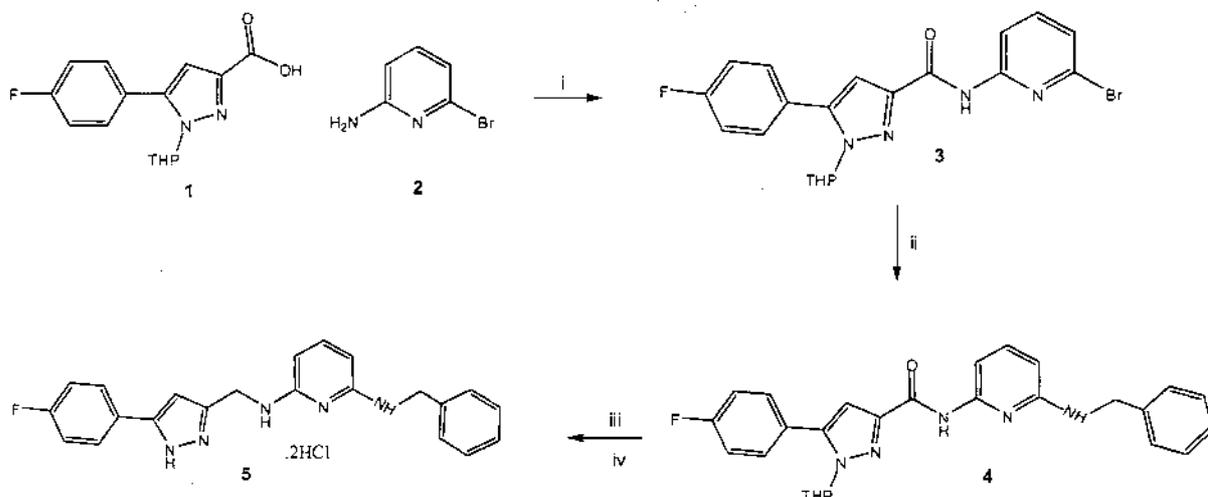
N-bencil-5-((5-fluoropiridin-2-ilamino)metil)piridin-2-amina 5. Esta se trató con HCl/MeOH para dar la sal correspondiente (50 mg 13 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 166-168 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,11 (d, J = 1,6, 1H) 7,99 (d, J = 2,8, 1H) 7,46 (dd, J = 2,4, J = 8,4 Hz, 1H) 7,33-7,37 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,20 (dt, J = 3,2, J = 8,0 Hz, 1H) 6,35- 6,40 (m, 2H) 4,96 (s a, 1H) 4,61 (s, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 5,2 Hz 2H)

45

EM (IEN): *m/z* = (309, M+H)

Preparación de 2s (Ejemplo de referencia):



- 5 Reactivos: i) yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio/DIPEA/TA/3días ii) Bencilamina/110 °C/ durante una noche iii) BMS/ THF/ MeOH/HCl iv) MeOH/HCl

A una suspensión de ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico **1** (400 mg, 1,37 mmol) y yoduro 2-cloro-1-metilpiridinio (524 mg, 2,0 mmol) en THF (20 ml), se añadieron DIPEA (0,46 ml) seguido de

10 6-bromopiridin-2-amina **2** (237 mg, 1,37 mmol). La suspensión se agitó durante 72 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó en agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Todas las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc:pet-éter 1:4) para dar N-(6-bromopiridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida **3** (180 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 Pf. 151-152 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,53 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,2, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H) 7,13 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,04 (dd, J = 2,4 Hz, J = 10 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,11 2,16 (m, 2H), 1,27-1,57 (m, 2H).

20 Se disolvió N-(6-bromopiridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida **3** (300 mg, 0,67 mmol) en bencilamina (3 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h a 130 °C. Después, la mezcla de reacción se purificó sobre una columna de gel de sílice (1:5 EtOAc:Pet-éter) para dar N-(6-(bencilamino)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida **4** en forma de un sólido de color blanco (187 mg, 59 %). Pf. 139-140 °C.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,79 (s, 2H), 7,18-7,39 (m, 8H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,02- 2,10 (m, 2H), 1,56- 1,67 (m, 3H).

Se añadió dimetilsulfuro de borano (50 µl) a una solución de N-(6-(bencilamino)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida **4** (180 mg, 0,38 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió. Se añadió MeOH, seguido de HCl conc. y la mezcla de reacción se calentó durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con cloroformo (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:pet-éter al

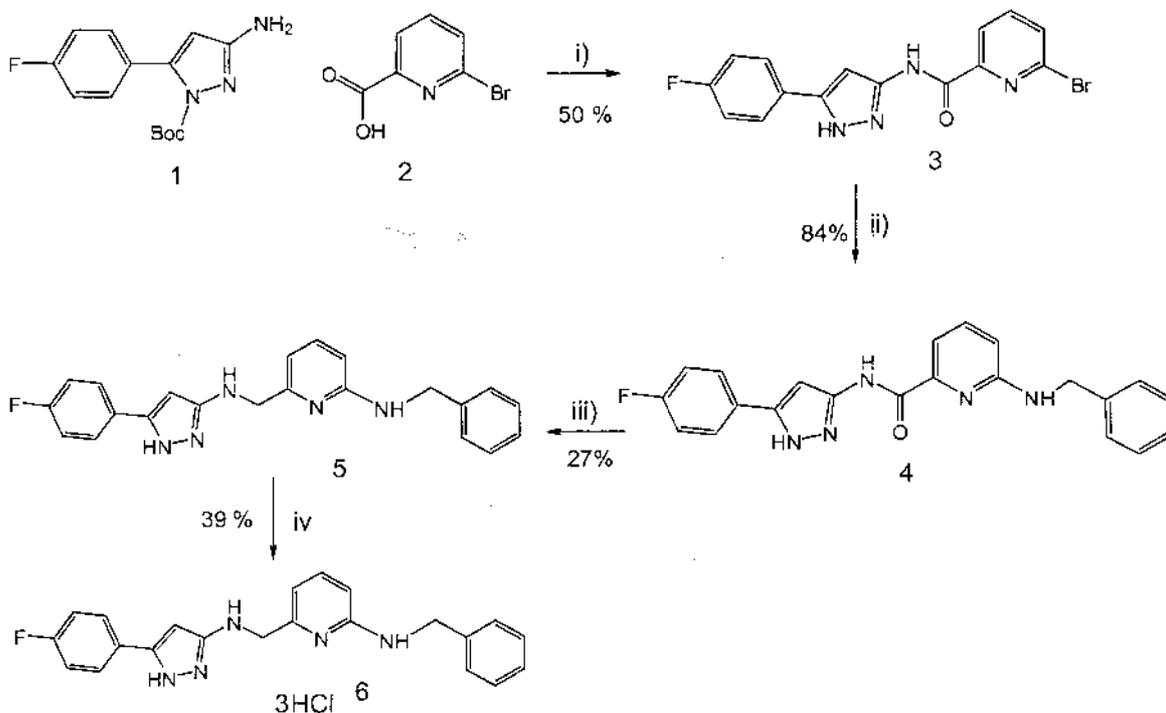
30 50 %) para dar N²-bencil-N⁶-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metil)piridina-2,6-diamina **5** (20 mg) en forma de un material oleoso, que se trató con ácido clorhídrico metanólico durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un material gomoso (20 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,75 (dd, J = 5,6 Hz, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28- 7,37 (m, 8H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,87 (s, 2H).

40 EM (IEN): m/z = 374 (M+H)

Preparación de 2t (Ejemplo de referencia):

N-Bencil-6-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-2-amina



5

Reactivos: i) yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio/DIPEA/TA/3días ii) Bencilamina/110°C/ durante una noche iii) BMS/THF/ MeOH/HCl

10 Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (950 mg, 3,7 mmol) y DIPEA (0,7 ml) a una solución de ácido 6-bromopicolínico 2 (500 mg, 2,47 mmol) en DCM seco/DMF (30/5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió 3-amino-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo 1 (650 mg, 2,47 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo resultante se agitó durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó en cloroformo y se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla en bruto resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:pet-éter, 1:3) para dar 6-bromo-N-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il) picolinamida 3 (450 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

Pf. 245-247 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,3 (s, 1H), 8,15(d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,2 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,8 Hz 1H), 7,05 (s, 1H).

20 EM (IEN): *m/z* = 361 (M+H).

Se disolvió 6-bromo-N-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)picolinamida 3 (200 mg, 0,55 mmol) en bencilamina pura (5 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 24 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:pet-éter, 1:4) para dar 6-(bencilamino)-N-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il) picolinamida 4 (180 mg, 84 %). Pf. 185-187 °C.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,1 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 5,6, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 2H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz 2H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,23 (t, J = 7,2 Hz 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz 1H), 4,58 (s, 2H).

EM (IEN): *m/z* = 388 (M+H).

30 Se añadió dimetilsulfuro de boro (50 mg, 0,66 mmol) a una solución de 6-(bencilamino)-N-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)picolinamida 4 (150 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción a TA se añadieron MeOH (2 ml), seguido de HCl conc. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (4 ml) y el pH se ajustó a 12 usando una solución de NaOH. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (40 x 3 ml). Después, todas las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄, y el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice columna (EtOAc al 100 %) para dar un material oleoso (40 mg, 27 %), que se trató después con HCl/MeOH para dar sal clorhidrato de N-bencil-6-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-2-amina 6 (20 mg, 39 %).

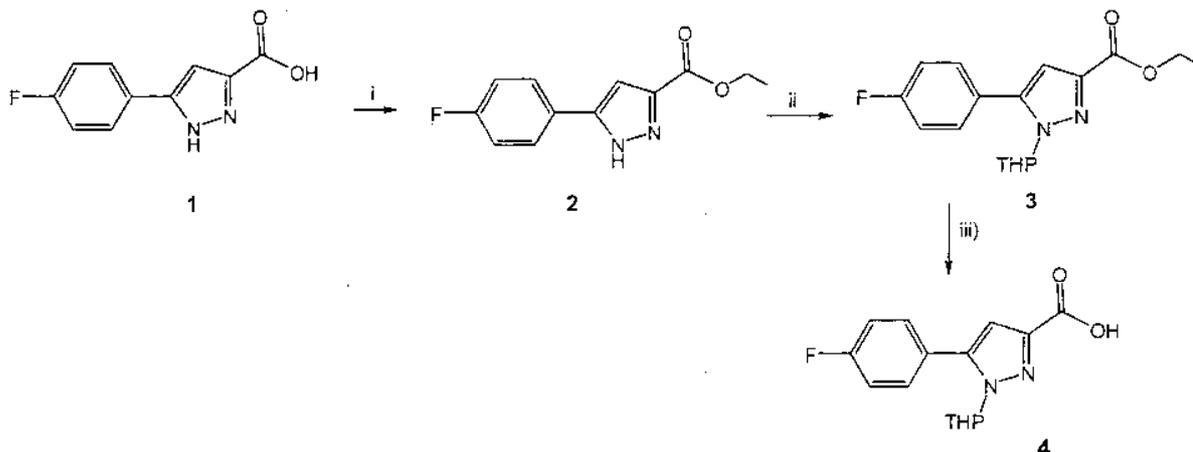
35

Pf. 133-134 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,88 (a, 1H) 7,82 (s a, 2H), 7,40 (m, 5H), 6,99 (d, J = 5,2 Hz 1H), 6,87 (s a, 1H), 6,2 (s a, 1H), 5,76 (s a, 1H), 4,69 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H).
EM (IEN): m/z = 374 (M+H).

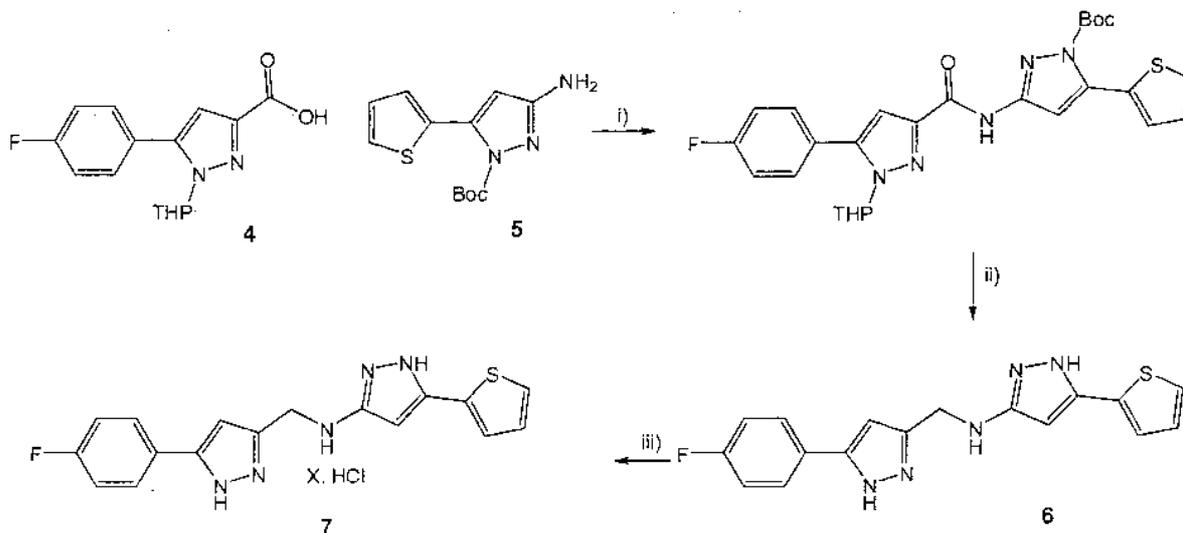
5 Preparación de 2u (Ejemplo de referencia):

Preparación de 3-(2,3-dihidrotiofen-2-il)-N-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-5-amina (7)



10

Reactivos: i) EtOH, H₂SO₄ Reflujo 16 h ii) DHP/TFA/THF/Reflujo 16 h iii) LiOH/H₂O/MeOH



15

Reactivos: i) yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio /DCM/DIPEA ii) BMS/THF/reflujo iii) HCl/MeOH

Se añadieron 3-4 gotas de H₂SO₄ conc. a una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxílico 1 en EtOH. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente al vacío dio 5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo 2 en forma de un sólido de color pardo (1,05 g, 93 %).
Pf. 148-150 °C.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,77 (dd, J = 5,6 Hz, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,41 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 164,5, 162,1, 160,6, 127,9, 127,8, 116,3, 116,1, 105,8, 61,8, 14,6.
EM (IEN): m/z = 235 (M+H).

Se añadió DHP (20,4 mmol, 1,7 ml) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo 2 (800 mg, 3,4 mmol) en THF seco (50 ml), seguido de una cantidad catalítica de TFA (20 µl). Después, la mezcla de reacción se

calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo (100 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación del producto en bruto sobre gel de sílice (Pet-éter:EtOAc, 9:1) dio 5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo **3** (600 mg, 55,5 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 95-96 °C.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,84 (dd, J = 5,6, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,33 (dd, J = 2,4, J = 9,6 Hz, 1H), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09-4,16 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,0 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,56-1,78 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

- 10 Se añadió LiOH (120 mg, 5 mmol) a una solución de 5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo **3** (1,1 g, 3,4 mmol) en THF/ H_2O (1:1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La solución clara se concentró y se suspendió en cloroformo (25 ml). El sólido se retiró por filtración y se secó al vacío para dar ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico **4** (987 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 188-190 °C.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,88 (dd, J = 5,6 Hz, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,02 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,52 -1,65 (m, 2H).

EM (IEN): m/z = 291 (M+).

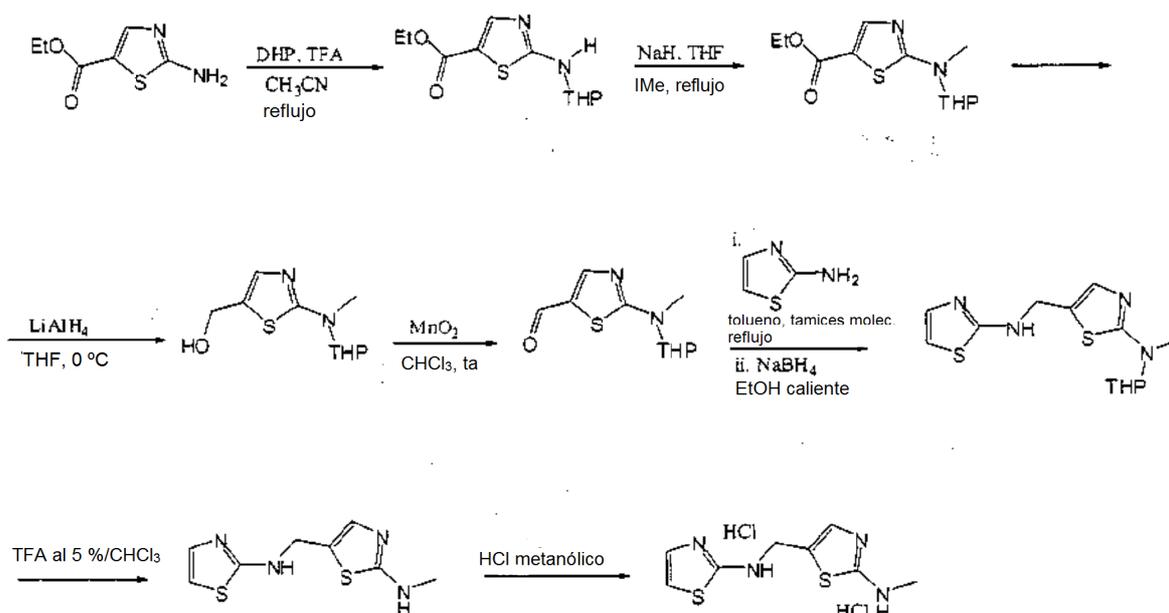
- 20 Se añadió yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (650 mg, 2,5 mmol) a una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico **4** (500 mg, 1,72 mmol) en THF/DMF (20/2 ml), seguido de DIPEA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después se añadió 3-amino-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo **5** (456 mg, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se secó bien y se disolvió en THF (10 ml),
- 25 posteriormente se añadió BMS (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó durante una noche y se enfrió, después se añadieron MeOH y HCl conc. La mezcla de reacción se calentó de nuevo durante otras 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se diluyó con agua (5 ml), el pH se ajustó a 14 con microgránulos de NaOH, y se extrajo con cloroformo (50 ml x 2). Todas las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (4:1, EtOAc:pet-éter) para dar N-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-amina **7** (66 mg, 11 % en total). Pf. 128-130 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,76 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,02-7,06 (m, 3H), 7,28-7,50 (m, 2H), 7,73-7,74 (m, 2H).

EM (IEN): m/z = 340 (M+H).

- 35 **Preparación de 2w (Ejemplo de referencia):**

Diclorhidrato N-metil-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina



- 40 Se añadieron TFA (22 μl , 0,3 mmol) y DHP (3,9 ml, 43,5 mmol) a una suspensión de 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (5 g, 29 mmol) en CH_3CN (40 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en AcOEt/PE y se mantuvo a 4 °C durante una noche. El

sólido resultante de color blanco se filtró y se lavó con PE, produciendo 2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (4,73 g, 64 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 6,69 (s a, 1H), 4,75 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,29 (c, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,96 (m, 2 H), 1,58 (m, 4H), 1,34 (t, *J* = 4,5 Hz, 3H).

5 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 173,26, 161,98, 145,98, 117,41, 83,63, 65,19, 60,82, 30,39,24,88,21,62, 14,33.
EM (IEN): *m/z* (%): 257,31 ([MH⁺], 100 %)

Se añadió 2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (4,73 g, 18,5 mmol) a una suspensión de NaH (740 mg, 18,5 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, seguido de yoduro de metilo (1,15 ml, 18,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después de inactivarse con agua y la extracción con AcOEt, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/PE al 50 %), produciendo 2-(metil(tetrahydro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carboxilato de etilo (2,02 g, 40 %) en forma de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 5,29 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,29 (c, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,65 (td, *J* = 7 Hz, 2 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,96 (m, 1 H), 1,75-1,55 (m, 5H), 1,34 (t, *J* = 4,5 Hz, 3H).

15 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 174,19, 162,02, 147,40, 116,83, 87,06, 68,37, 60,61,32,47, 28,69, 24,97, 23,03, 14,30.

EM (IEN): *m/z* (%): 271,38 ([MH⁺], 100 %).

Se añadió LiAlH₄ (425 mg, 11,20 mmol) a una solución de 2-(metil(tetrahydro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carboxilato de etilo (2,02 g, 7,47 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C en porciones pequeñas. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se interrumpió lentamente por H₂O (1 ml), NaOH al 5 % (3 ml) y de nuevo H₂O (5 ml). Después, se añadió AcOEt. La mezcla de reacción se secó con Na₂SO₄ y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente de AcOEt/PE al 30 %-50 %), produciendo 2-(metil-(tetrahydro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-il)metanol (1,5 g, 93 %) en forma de un aceite.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,00 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,06 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 3,63 (td, *J* = 7,3 Hz, 2 Hz, 1H), 3,46 (s, 1 H), 3,04 (s, 3H), 1,95-1,52 (m, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 171,68, 137,27, 126,45, 87,64, 68,308, 57,61,32,34, 28,91,25,11,23,30.

EM (IEN): *m/z* (%): 229,29 ([MH⁺], 100 %).

Se añadió MnO₂ (3 g, 34,82 mmol) a una solución de 2-(metil(tetrahydro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-il)metanol (1,59 g, 6,96 mmol) en CHCl₃ (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 días. Después, la solución se filtró a través de celite y se concentró, produciendo 2-(metil-(tetrahydro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carbaldehído (1,5 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 9,70 (s, 1 H), 7,88 (s, 1H), 5,35 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 3,65 (td, *J* = 7,3 Hz, 2 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,97-1,55 (m, 6H).

35 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 180,21, 175,18, 152,36, 128,35, 86,66, 67,92, 32,38, 28,11,24,44, 22,44.

EM (IEN): *m/z* (%): 227,31 ([MH⁺], 100 %).

Una solución de 2-(metil(tetrahydro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carbaldehído (250 mg, 1,10 mmol) y 2-aminotiazol (110 mg, 1,10 mmol) en tolueno (11 ml) y tamices moleculares de 3Å se agitaron a reflujo durante una noche. La solución de color fuertemente amarillo de la correspondiente imina, después se vertió sobre NaBH₄ (212 mg, 5,61 mmol) en EtOH caliente (80 ml). La solución incolora se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna produciendo *N*-metil-*N*-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (50 mg, 17 %) en forma de un sólido.

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ (ppm): 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,73 (s a, 1 H), 5,14 (dd, *J* = 5,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2 H), 4,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,61 (td, *J* = 7,0 Hz, 2 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,97-1,52 (m, 6H).

45 RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ (ppm): 171,31, 169,33, 138,83, 138,08, 122,57, 106,98, 87,54, 68,32, 42,34, 32,31,28,89, 25,11,23,28.

50 EM (IEN): *m/z* (%): 311,35 ([MH⁺], 100 %).

Una solución de *N*-metil-*N*-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (50 mg, 0,16 mmol) en TFA al 10 % en CHCl₃ (5 ml) se agitó a TA durante una noche. Después de que se evaporara el disolvente, el residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con Na₂CO₃ y se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna produciendo *N*-metil-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (28 mg, 77 %) en forma de un sólido.

55 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ (ppm): 7,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2 H), 3,37 (s a, 2 H), 2,84 (s, 3H).

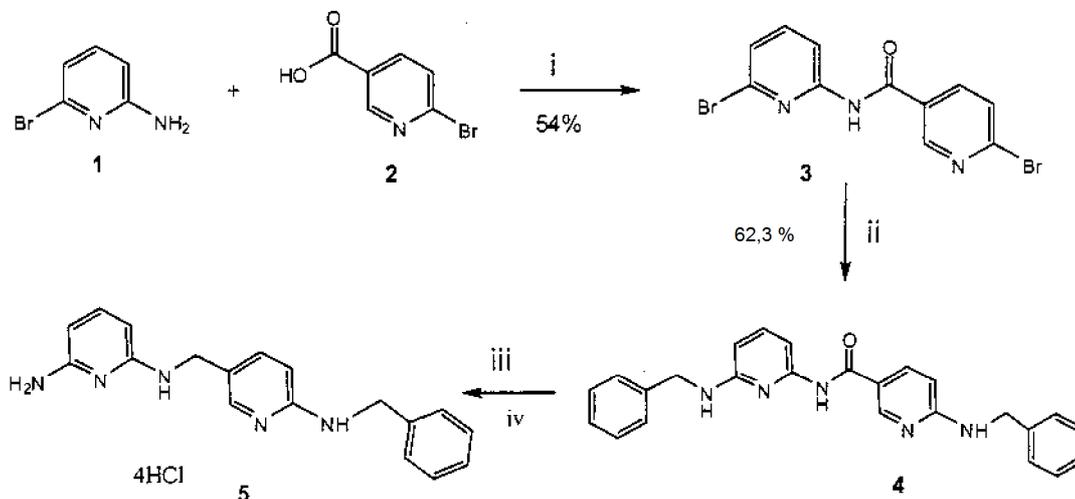
RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ (ppm): 171,95, 169,74, 138,18, 137,23, 121,48, 106,87, 42,08, 31,6.

60 EM (IEN): *m/z* (%): 227,29 ([MH⁺], 100 %).

Se disolvió *N*-metil-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (28 mg, 0,12 mmol) en HCl metanólico (3 N, 1 ml) y se añadió Et₂O. El sólido precipitado se filtró por decantación y se secó al vacío, produciendo diclorhidrato de *N*-metil-5-((tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 79 %). Pf. 128-130 °C.

65

Preparación de 2y (Ejemplo de referencia):

N²-((6-(bencilamino)piridin-3-il)metil)piridina-2,6-diamina

5

Reactivos: i) reactivo de Mukayama/THF/DIPEA/TA 2 días ii) Bencilamina/140 °C 16 h iii) BMS/THF/24 h iv) HCl/MeOH/TA/3 h

10 Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (2,18 g, 9,8 mmol) y DIPEA (2,1 ml 11,5 mmol) a una mezcla de 6-bromo piridin-2-amina 1 (1 g, 5,7 mmol) y ácido 6-bromonicotínico 2 (1,16 g, 5,7 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. A la conclusión de la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un producto de color amarillo en bruto, que cristalizó en EtOAc para dar 6-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)nicotinamida 3 (1,1 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 171-173 °C.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,4, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80- 7,84 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

EM (IEN): *m/z* = (357 M+H).

20

Se disolvió 6-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)nicotinamida 3 (650 mg, 1,8 mmol) en bencilamina (2 ml) y se calentó a 140 °C durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se concentró, y el producto se recrystalizó en acetato de etilo y pet-éter para dar 6-(bencilamino)-N-(6-(bencilamino)piridin-2-il)nicotinamida 4 (450 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 132-133 °C.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,72 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H) 7,23-7,32 (m, 11H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44 (s, 2H).

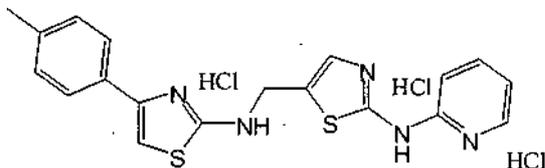
EM (IEN): *m/z* = 410 (M+H).

30 Se añadió BMS (2,2 mmol, 165 μl) (400 μl) a una solución de 6-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)nicotinamida 4 (300 mg, 0,73 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió MeOH (2 ml), seguido de HCl conc. y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (2 ml), el pH se ajustó a 14 y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice (1:1, EtOAc: pet-éter) para dar un sólido de color blanco que se trató con MeOH/HCl para dar N²-((6-(bencilamino)piridin-3-il)metil)piridina-2,6-diamina 5, sal clorhidrato (50 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 261-262 °C.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,62 (s a, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,28- 7,37(m, 7H), 6,89 (s a, 1H), 4,61 (s a, 2H), 4,13 (s a, 2H), 4,06 (s a, 2H).

EM (IEN): *m/z* = 304(M+H).

40

Preparación de 2z (Ejemplo de referencia):**Triclorhidrato de *N*-(piridin-2-il)-5-((4-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina**

5

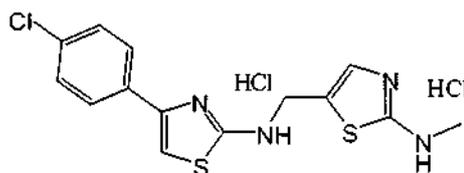
Se preparó el compuesto **2z** como se describe para **2p** partiendo de 2-bromotiazol-5-carbaldehído y 4-*p*-toliltiazol-2-amina: (29 mg, 38 %). Pf. 169-170 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,83 Hz, 1 H), 8,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H) 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,67 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

EM (IEN): *m/z* (%): 380,34 ([MH⁺], 100 %).

Preparación de 2aa (Ejemplo de referencia):

15

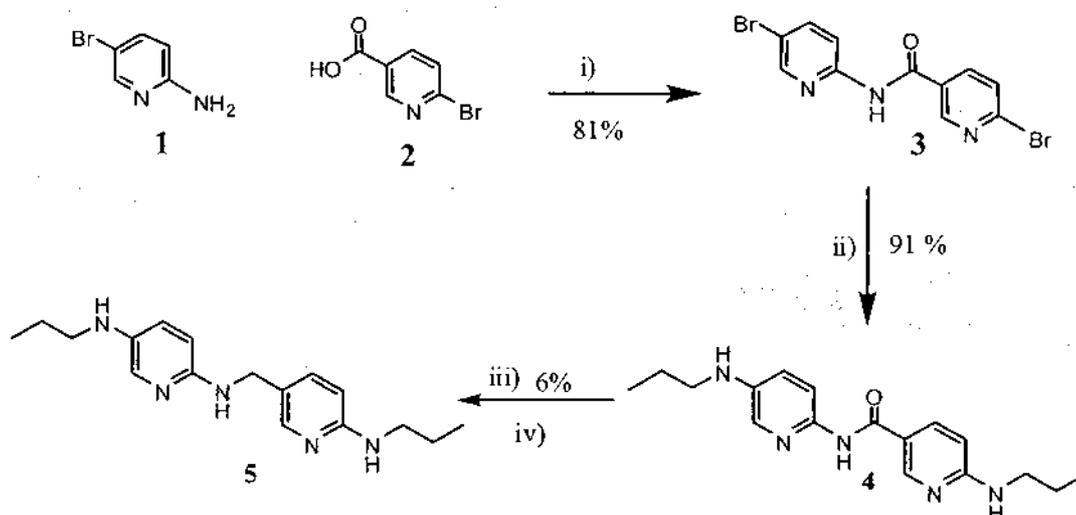
Diclorhidrato de 4-(4-clorofenil)-*N*-((2-(metilamino)tiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina

20 Se preparó el compuesto **2aa** como se describe para **2w** partiendo de 2-(metil-(tetrahidro-2H-piran-2-il) amino)tiazol-5-carbaldehído y 4-(4-clorofenil)tiazol-2-amina: (30 mg, 77 %). Pf. 122-123 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,93 (s, 1 H), 6,63 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,8 (s, 3H).

25 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 172,03, 168,77, 149,84, 136,63, 133,19, 133,11, 128,52, 127,13, 121,69, 101,67, 41,84, 31,65.

EM (IEN): *m/z* (%): 337,38 ([MH⁺], 100 %).

Preparación de 2ab (Ejemplo de referencia):**30 N⁵-Propil-N²-((6-(propilamino)piridin-3-il)metil)piridina-2,5-diamina**

Reactivos: i) yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio/DIPEA/TA/4 días ii) *n*-propilamina THF/DMSO/60-70 °C/ 2d iii) BMS/THF/HCl 24horas iv) MeOH/HCl ta/3 h

Se añadieron DIPEA (5,5 ml, 29 mmol) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (8 g, 26 mmol) a una solución de 5-bromopiridin-2-amina **1** (2,56 g, 14,8 mmol) y ácido 6-bromonicotínico **2** (3 g, 14,8 mmol) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 días. Después el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se disolvió en cloroformo (250 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se recristalizó en acetato de etilo para dar 6-bromo-N-(5-bromopiridin-2-il)nicotinamida **3** (4,3 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. Pf. 204 -205 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ - 11,33 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz 1H), 8,17(d, J = 8,8 Hz 1H), 8,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz 1H).

EM (IEN): *m/z* = 357 (M⁺)

Una solución de 6-bromo-N-(5-bromopiridin-2-il)nicotinamida **3** (1,1 g, 3,0 mmol) en n-propilamina (pura, 5 ml) se calentó a 80 °C durante 2 días. Después el disolvente se evaporó para dar 6-(propilamino)-N-(5-(propilamino)piridin-2-il)nicotinamida **4** en forma de un sólido de color blanco (880 mg, 91 %). Pf. 134-135 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,6 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J₁ = 2,4, J₂ = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (s a, 2H), 7,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,27 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,54 (m, 4H), 0,91 (t, J = 5,6 Hz, 6H).

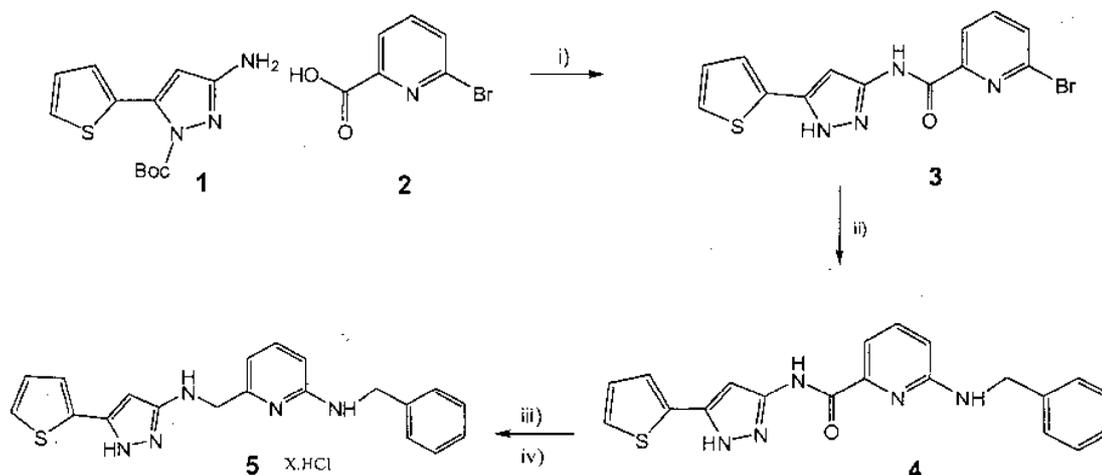
EM (IEN): *m/z* = 335 (M+Na).

Se añadió BMS (215 µl) a una solución de **4** (180 mg, 0,575 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA. Después, se añadió lentamente metanol (2 ml) seguido de HCl conc. (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida, y se diluyó con agua fría y el pH se ajustó a 14 con microgránulos de KOH y se extrajo con cloroformo (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con una solución de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc:PE, 80:20) para dar el producto (10 mg, 6,3 %). Pf. 129-130 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,0 (s a, 1H), 4,9 (s a, 1H), 4,33 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,25 (c, J = 6,4 Hz, 4H), 1,66 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz 6H). EM (IEN): *m/z* = 321 (M+ Na).

30 Preparación de 2ac (Ejemplo de referencia):

Preparación de N-bencil-6-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-2-amina (**5**)



35 Reactivos: i) yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio/DIPEA/TA/3días ii) Bencilamina/120°C/ 16 h iii) BMS/THF/MeOH/HCl iv) HCl/MeOH

Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (580 ml, 2,2 mmol) y DIPEA (0,4 ml) a una solución de ácido 6-bromopicolínico **2** (304 mg, 1,5 mmol) en una mezcla de DCM seco/DMF (20/2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de añadirse 3-amino-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo **1** (400 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción de color amarillo resultante se agitó durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en cloroformo y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc:pet-éter, 1:1) para dar 6-bromo-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-il)picolinamida **3**, (307 mg, 58 %).

EM (IEN): *m/z* = 349 (M+H) 350,8 (M+2H).

La 6-bromo-N-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)picolinamida **3** (307 mg, 0,88 mmol) se disolvió en bencilamina pura (3 ml) sin caracterización adicional. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 24 h. Después, el disolvente se

evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc: pet-éter, 1:4) para dar 6-(bencilamino)-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-il)picolinamida **4** en forma de un sólido pegajoso (200 mg, 58 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,1 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,60 (s, 2H).

5 EM (IEN): *m/z* = 376 (M+H).

Se añadió dimetilsulfuro de borano (85 µl, 1,06 mmol) a una solución de 6-(bencilamino)-N-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)picolinamida **4** (200 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadieron MeOH (2 ml) seguido de HCl conc. (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (4 ml) y el pH se ajustó a 14 usando una solución de NaOH y posteriormente la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (40 ml x 3). Después las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄. Después de que se evaporara el disolvente, el producto en bruto se recristalizó en EtOAc y pet-éter para dar N-bencil-6-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-2-amina, (80 mg, 41 %). Pf. 117-118 °C.

15 Después se trataron 20 mg de la composición con HCl/MeOH para dar **5**, sal clorhidrato de N-bencil-6-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-2-amina. Pf. 120-122 °C.

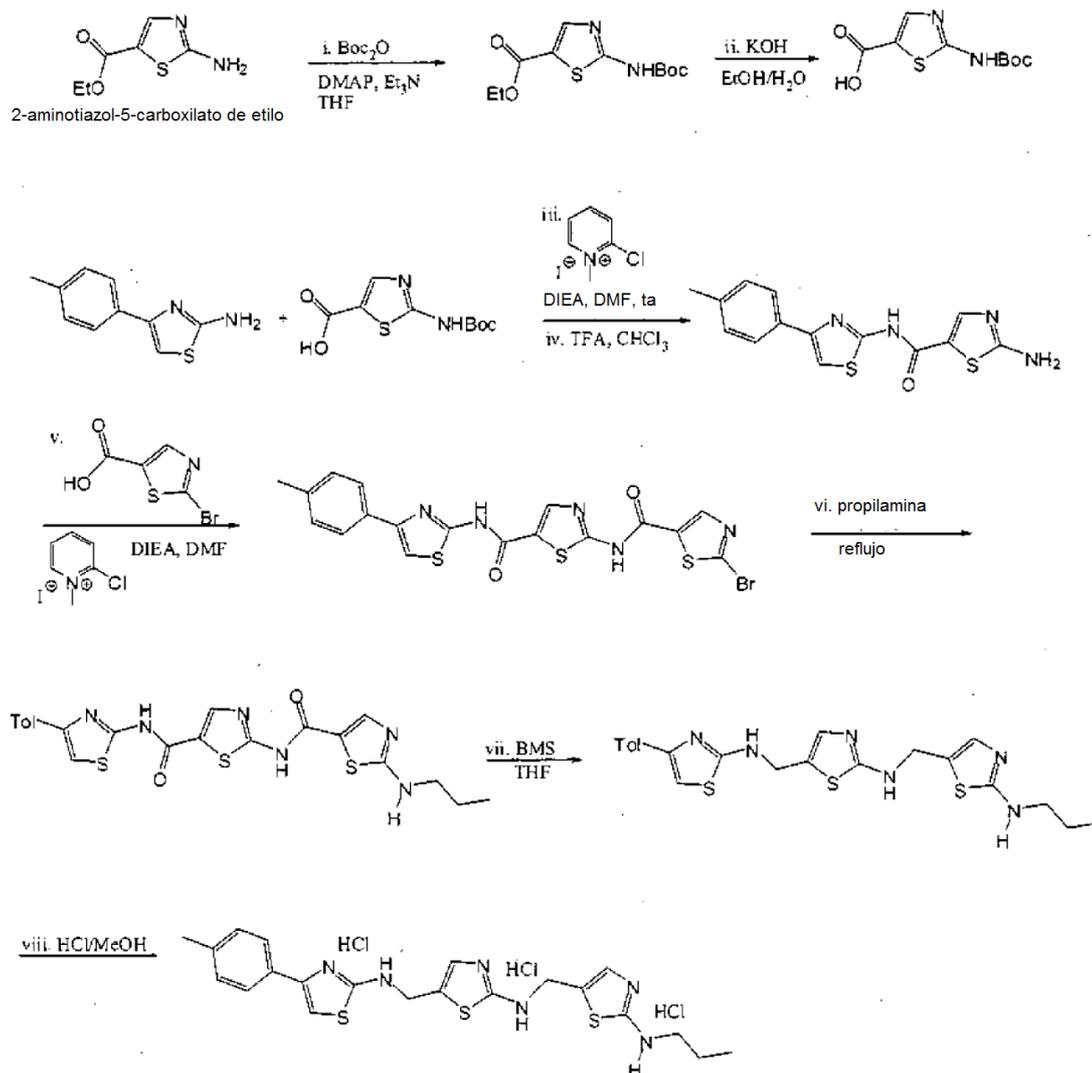
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,23-7,42 (m, 8H) 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (s, 2H).

20 EM (IEN): *m/z* = 362 (M+H)

Preparación de **2ad** (Ejemplo de referencia):

Triclorhidrato de N-propil-5-((5-((4-p-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina

25



Se añadieron DMAP (35 mg, 0,29 mmol), Et₃N (16 ml, 116 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (13 ml, 58 mmol) a una solución de 2-aminotiazol-5-carboxilato de etilo (10 g, 58,1 mmol) en THF (100 ml). La solución resultante se agitó a TA hasta la finalización de la reacción. Los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se purificó por precipitación con PE, produciendo 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (14,2 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 4,32 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,597 (s, 9H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).
EM (IEN): *m/z* (%): 273,37 [MH⁺].

Una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-carboxilato de etilo (5 g, 18,36 mmol) y KOH (10,3 g, 184 mmol) en EtOH/H₂O (1:1) (60 ml) se agitó a TA durante 12 h. La solución se acidificó con HCl 1 N y el precipitado se filtró y se secó, produciendo ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-carboxílico (3,84 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 12,0 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 1,5 (s, 9H).
EM (IEN): *m/z* (%): 245,35 [MH⁺].

Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,47 g, 1,84 mmol), DIEA (0,44 ml, 2,5 mmol) y 4-*p*-toliltiazol-2-amina (0,24 g, 1,23 mmol) a una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)tiazol-5-carboxílico (0,30 g, 1,23 mmol) en DMF (5 ml). La solución resultante se agitó a TA hasta la finalización de la reacción. Después, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por columna (AcOEt al 100 %), produciendo 5-(4-*p*-toliltiazol-2-ilcarbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (80 mg, 17 %) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10,8 (s a, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).
EM (IEN): *m/z* (%): 417,32 [MH⁺].

Se añadió TFA (0,100 ml) a una solución de 5-(4-*p*-toliltiazol-2-ilcarbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,19 mmol) en CHCl₃ (1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante una noche. Después los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se disolvió en H₂O. Después de la neutralización con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (AcOEt al 100 %) produjo 2-amino-*N*-(4-*p*-toliltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (40 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm): 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 2,13 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm): 173,92, 159,45, 158,36, 149,58, 143,45, 137,53, 131,35, 129,00, 125,59, 119,89, 106,58, 20,60.

EM (IEN): *m/z* (%): 317,33 [MH⁺].

Se añadieron yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,048 g, 0,18 mmol), DIEA (0,045 ml, 0,25 mmol) y 2-amino-*N*-(4-*p*-toliltiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (0,04 g, 0,126 mmol) a una solución de ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (26 mg, 0,126 mmol) en DMF (1 ml). La solución resultante se agitó a TA hasta la finalización de la reacción. Después, un sólido se precipitó con AcOEt y el sólido se separó por centrifugación, produciendo 2-bromo-*N*-(5-(4-*p*-toliltiazol-2-ilcarbamoil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (20 mg, 30 %) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8,65 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

Una solución de 2-bromo-*N*-(5-(4-*p*-toliltiazol-2-ilcarbamoil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (15 mg, 0,03 mmol) en propilamina pura (0,5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/AcOEt al 0 %-5 %) produciendo 2-(propilamino)-*N*-(5-(4-*p*-toliltiazol-2-ilcarbamoil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (15 mg, 17 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,13 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

EM (IEN): *m/z* (%): 485,33 [MH⁺].

Se añadió BMS (0,015 ml, 0,15 mmol) a una solución de 2-(propilamino)-*N*-(5-(4-*p*-toliltiazol-2-ilcarbamoil)tiazol-2-il)tiazol-5-carboxamida (15 mg, 0,03 mmol) en THF (1 ml) a TA. La solución resultante se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se inactivó con MeOH (0,5 ml). Se añadió HCl 1 N hasta pH = 2. Después de agitar la mezcla de reacción a TA durante 12 h, los disolventes orgánicos se evaporaron y la solución acuosa se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH/AcOEt al 0 %-5 %), produciendo *N*-propil-5-((5-(4-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (5 mg, 32 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm): 7,68 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,41 (s a, 1H), 3,15 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

EM (IEN): *m/z* (%): 457,29 [MH⁺].

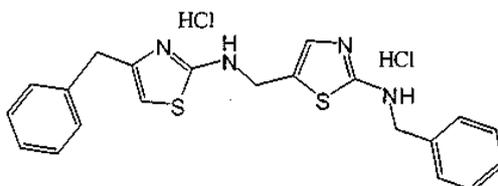
Se disolvió *N*-propil-5-((5-((4-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina (5 mg, 0,01 mmol) en HCl metanólico (3 N, 0,5 ml) y se añadió Et₂O. El sólido precipitado se filtró por decantación y se secó al vacío, produciendo triclorhidrato de *N*-propil-5-((5-((4-*p*-toliltiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco (1,6 mg, 32 %).

5 Pf. > 135 °C descomposición.

Preparación de 2ae (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de 4-bencil-*N*-((2-(bencilamino)tiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina

10



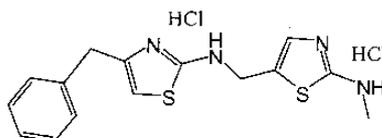
Se preparó el compuesto **2ae** como se describe para 2 h, partiendo de 4-benciltiazol-2-amina y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico: (10 mg, 29 %). Pf. 78-79 °C.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm): 7,34-7,20 (m, 10H), 6,99 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,42 (s, 4H), 3,88 (s, 2 H). EM (IEN): *m/z* (%): 393,30 ([MH⁺], 100 %).

Preparación de 2af (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de 4-bencil-*N*-((2-(metilamino)tiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina

20



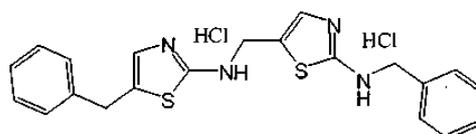
Se preparó el compuesto **2af** como se describe para 2w partiendo de 4-benciltiazol-2-amina y 2-(metil(tetrahidro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carbaldehído: (50 mg, 46 %). Pf. 126-127 °C.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,19-7,13 (m, 5 H), 6,85 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,28 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,76 (s, 2 H), 2,78 (s, 2 H). EM (IEN): *m/z* (%): 317,30 ([MH⁺], 100 %).

Preparación de 2ag (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de 5-bencil-*N*-((2-(bencilamino)tiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina

30



35

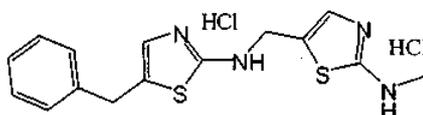
Se preparó el compuesto **2ag** como se describe para **2h**, partiendo de 5-benciltiazol-2-amina y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico: (25 mg, 69 %). Pf. 96-97 °C.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ (ppm): 7,27-7,14 (m, 10H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,88 (s, 2 H). EM (IEN): *m/z* (%): 393,30 ([MH⁺], 100 %).

Preparación de 2ah (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de 5-bencil-*N*-((2-(metilamino)tiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina

45



Se preparó el compuesto **2ah** como se describe para **2w** partiendo de 5-benciltiazol-2-amina y 2-(metil-(tetrahydro-2H-piran-2-il)amino)tiazol-5-carbaldehído (55 mg, 69 %). Pf. 76-77 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,20-7,13 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (s, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,85 (s, 4H), 2,78 (s, 3 H).

5 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 171,79, 168,97, 139,47, 136,87, 134,74, 128,30, 128,08, 126,35, 125,83, 121,50, 41,65, 33,01,31,38.

EM (IEN): m/z (%): 317,30 ([MH⁺], 100 %).

Preparación de 2ai (Ejemplo de referencia):

10

Triclorhidrato de 5-p-tolil-N-((5-((5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)metilamino)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-3-amina

1. Síntesis de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-amina:

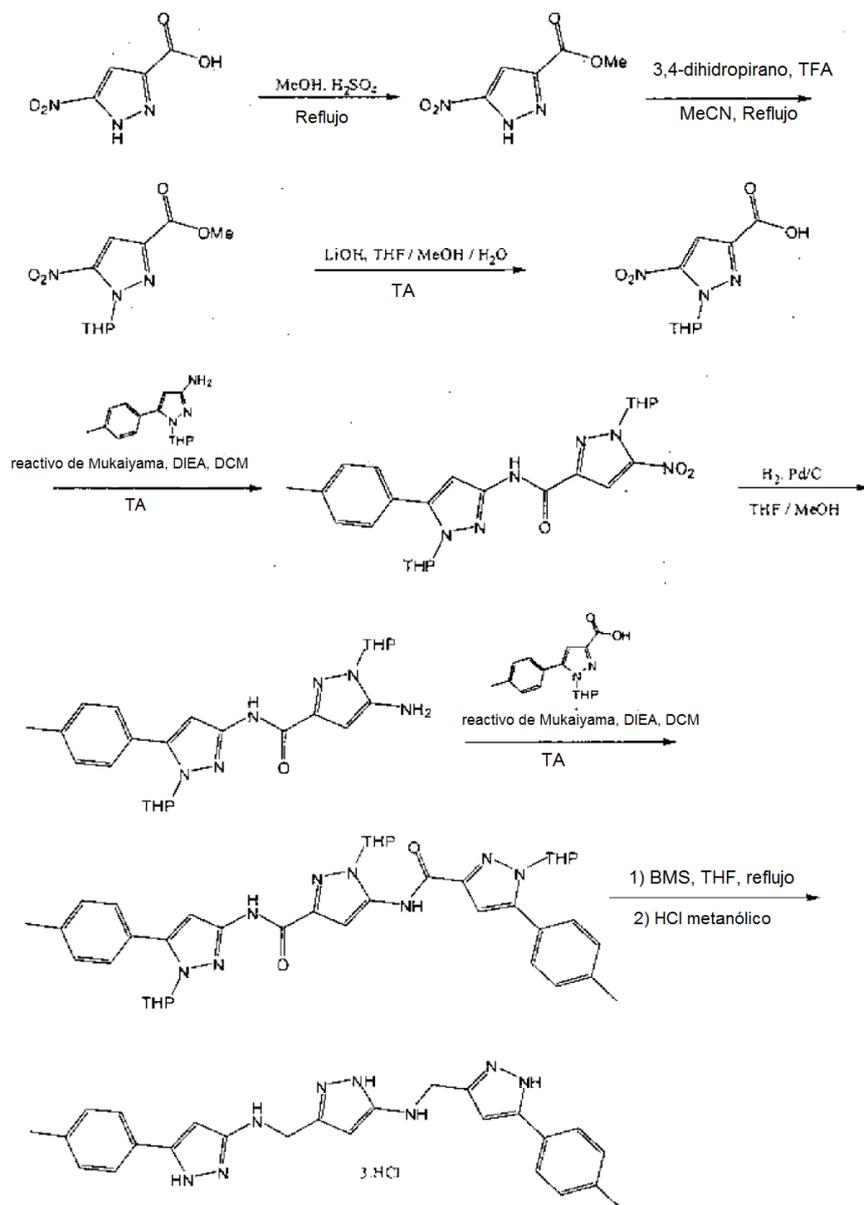
15

Se preparó 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-amina como se describe para el compuesto **2a**.

Se preparó ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico como se ha descrito previamente para **2a**.

20

2. Síntesis de triclorhidrato de 5-p-tolil-N-((5-((5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)metilamino)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-3-amina



Se calentaron ácido 5-nitro-3-pirazol-carboxílico (8 g, 50,90 mmol) y ácido sulfúrico (5 ml, 1,48 mmol) en metanol (200 ml) a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a suspender en CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Se obtuvo 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,5 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,40 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

Una mezcla de 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,5 g, 43,8 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (8 ml, 87,7 mmol) y ácido trifluoroacético (65 µl, 0,9 mmol) en MeCN anhidro (100 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a suspender en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con H₂O y salmuera. Después de secarse con Na₂SO₄, la evaporación del disolvente y la cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE-EtOAc, 9:1) se obtuvo

10 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (3,71 mg, 33 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,41 (s, 1H), 6,35 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 3H).

15 Se disolvió 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 0,70 mmol) en una mezcla de MeOH/THF/H₂O (1:2:1, 20 ml). Se añadió hidróxido de litio (56,3 mg, 2,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con DCM. La fase acuosa se evaporó, que dio ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (300 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,22 (s, 1H), 6,61 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 3H).

Se añadió 5-tolil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-amina (97 mg, 0,38 mmol) a una solución de ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,41 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (145 mg, 0,56 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (193 µl, 1,13 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE-EtOAc, 8:2) y dio 5-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (60 mg, 33 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,50 (s, 0,5H), 9,39 (s, 0,5H), 7,43 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,38 (s, 0,5H), 7,34 (s, 0,5H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,16 (dd, J = 10,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 10,0 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,78-1,56 (m, 8H).

35 Se añadieron metanol (5 ml) y Pd/C a una solución de 5-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (183 mg, 0,38 mmol) en THF. Después, el matraz se evacuó y se rellenoó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. El catalizador se filtró sobre celite y la solución se concentró y se secó para dar 5-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (170 mg, cuantitativo).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,94 (s, 0,5H), 8,83 (s, 0,5H), 7,43 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,41 (s, 1H, 1H), 6,06 (m, 2H), 5,17 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,59 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 8H).
EM (IEN): *m/z*: 451,32 [MH⁺].

45 Se añadió 5-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (102 mg, 0,23 mmol) a una solución de ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxílico (59 mg, 0,20 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (79 mg, 0,31 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (105 µl, 0,62 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE-EtOAc, 7:3) y dio 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-((1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-ilcarbam oil)-1H-pirazol-5-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxamida (25 mg, 15 %).

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,37 (s, 0,5H, 0,5H), 7,28 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,20 (m, 3H), 4,14 (m, 3H), 3,77 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,06 (m, 3H), 1,74 (m, 3H), 1,54 (m, 6H), 1,24 (m, 6H).
EM (IEN): *m/z*: 719,39 [MH⁺].

60 Se suspendió 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-ilcarbam oil)-1H-pirazol-5-il)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-carboxamida (28 mg, 0,04 mmol) en THF anhidro (500 µl) y se añadió gota a gota un complejo borano dimetilsulfuro (26 µl, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió MeOH (50 µl) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 N) hasta que se obtuvo pH < 2. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se volvió a suspender en THF y el precipitado se filtró y se lavó con THF frío. Se obtuvo 5-p-tolil-N-((5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)metilamino)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de

65

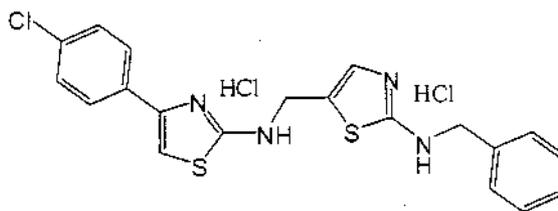
color blanco.

Se recristalizó 5-p-tolil-N-((5-((5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)metilamino)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-pirazol-3-amina (10 mg, 0,023 mmol) en HCl metanólico (3 N, 0,5 ml). El sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar un sólido

- 5 de color blanco. Pf. = 167 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
 EM (IEN): m/z: 439,36 [MH⁺].

10 **Preparación de 2ak (Ejemplo de referencia):**

Diclorhidrato de N-bencil-5-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina



- 15 Se preparó el compuesto **2ak** como se describe para **2h** partiendo de 4-(4-clorofenil)tiazol-2-amina y ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (31 mg, 49 %). Pf. 105-106 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 7 H), 6,91 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,33 (s, 1 H), 4,21 (s a, 4 H).
 20 EM (IEN): m/z (%): 413,35 ([MH⁺], 100 %).

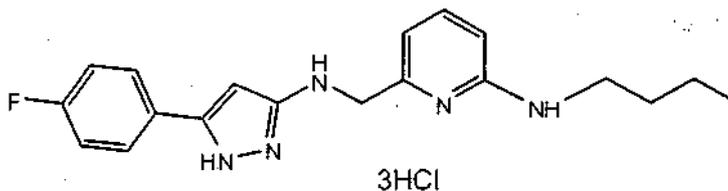
Preparación de 2al (Ejemplo de referencia):

Diclorhidrato de N-bencil-5-((4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilamino)metil)tiazol-2-amina

- 25
-
- Se preparó el compuesto **2al** como se describe para **2h**, partiendo de 4-(tiofen-2-il)tiazol-2-amina y ácido 2-bromo-tiazol-5-carboxílico (6 mg, 50 %); p.f. 97-99 °C.
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,29-7,25 (m, 6 H), 7,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H).
 EM (IEN): m/z (%): 385,38 ([MH⁺], 100 %).

Preparación de 2am (Ejemplo de referencia):

N-Butil-6-((5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamino)metil)piridin-2-amina



- 40 Se sintetizó el compuesto **2am** como se describe para **2s** (59 %). Pf. 93-94 °C.
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,57 (dd, J = 7,0 Hz, J = 11 Hz 2H), 7,40 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 7,05 (t, 10,5 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,0, 1H), 6,26 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,29 (s, 2H) 3,22 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,95 (t, J = 9,5 Hz 3H).

EM (IEN): $m/z = 340$ (M+H).

Ejemplo 1 (Los compuestos 2a, 2h, 2j, 2k, 2n, 2o, 2p, 2s, 2t, 2u, 2w, 2y, 2z, 2aa, 2ac a 2ai, 2ak, 2al y 2am no se incluyen en las reivindicaciones):

5 Los valores milogP y TPSA de varios compuestos se indican en la tabla 1. Los valores milogP y TPSA se calcularon de acuerdo con el programa informático disponible en *world wide web* (<http://www.molinspiration.com>), proporcionado por P. Ertl de Novartis Pharma AG.

10

Tabla 1

Compuesto	milogP	TPSA
2a	4,56	69,39
2c	3,40	86,78
2 h	5,16	49,84
2j	4,92	49,84
2k	4,08	65,63
2n	3,52	49,84
2o	3,77	49,84
2p	2,63	62,73
2q	2,99	49,84
2s	4,35	65,63
2t	3,96	65,63
2u	3,61	69,39
2w	1,40	49,84
2y	2,48	75,86
2z	4,75	62,73
2aa	3,75	49,84
2ab	3,04	61,86
2ac	3,58	65,63
2ad	4,95	74,76
2ae	4,99	49,84
2af	3,60	49,84
2ag	4,99	49,84
2ah	3,60	49,84
2ai	4,56	110,10
2aj	4,44	61,87
2ak	5,15	49,84
2al	4,25	49,84
2am	4,00	65,63

Ejemplo 2: Los compuestos 2a, 2 h, 2j, 2k, 2n, 2o, 2p, 2s, 2t, 2u, 2w, 2y, 2z, 2aa, 2ac a 2ai, 2ak, 2al y 2am no se incluyen en las reivindicaciones.

15 Se probaron una serie de pequeñas moléculas para su capacidad para inhibir la agregación del péptido β amiloide ($A\beta$) 1-42 que usa un ensayo de espectrofluorescencia de tioflavina T.

Preparación de la película del péptido ($A\beta$)

20 Se reconstituyó polvo liofilizado $A\beta$ 1-42 (Bachem) en hexafluoroisopropanol (HFIP) a 1 mM. La solución peptídica se sometió a ultrasonidos durante 15 min a temperatura ambiente, se agitó durante una noche y se colocaron alícuotas en tubos de microcentrifugado no tratados con silicón. Después, el HFIP se evaporó en una corriente de argón. La película de péptido resultante se secó al vacío durante 10 min, se selló herméticamente y se almacena a -80 °C hasta el uso.

25

Inhibición de agregación de A β 1-42

Para valorar la inhibición mediada por moléculas pequeñas de la agregación de A β 1-42, las moléculas pequeñas se disolvieron antes de cada experimento en dimetilsulfóxido anhidro (DMSO, Sigma-Aldrich) hasta alcanzar una concentración de 7,4 mM. La película de péptido A β -42 se disolvió en DMSO para alcanzar 400 μ M. Se preparó una solución de ensayo en tampón PBS en tubos de incubación no tratados con silicón para alcanzar las siguientes concentraciones: molécula pequeña 330 μ M, A β 1-42 33 μ M, tioflavina T 10 μ M (ThT) y DMSO al 12,8 %. Por lo tanto, la relación molar final de molécula pequeña a A β 1-42 fue 10:1. Se preparó un control positivo sin una molécula pequeña para medir la RFU máxima. Se preparó un control negativo sin A β 1-42 para cada molécula pequeña. Se probó trómero de 3-aminopirazol (trómero) en todos los ensayos para determinar la reproductibilidad entre experimentos independientes. Las soluciones se incubaron durante 24 h a 37 °C, y se leyó la espectrofluorescencia (unidades de fluorescencia relativa; RFU) en seis réplicas en 384 pocillos de ensayo (Perkin-Elmer) o en un espectrofluorómetro FluoroCount de Perkin-Elmer. La inhibición de la agregación se expresa como el % medio de la inhibición o ± 1 desviación estándar (SD) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{RFU de control positivo} - \text{RFU de control negativo}) - (\text{RFU de muestra con A}\beta_{1-42} - \text{RFU de muestra sin A}\beta_{1-42})}{(\text{RFU de control positivo} - \text{RFU de control negativo})} \times 100$$

El criterio de corte para la selección de moléculas funcionales se definió a una capacidad de inhibición del 50 %.

20 Resultados

Las moléculas pequeñas se probaron para su capacidad para inhibir la agregación de A β 1-42 en el ensayo ThT. Los resultados para las moléculas se resumen en la siguiente tabla. Todas las moléculas pequeñas sintetizadas inhibieron las agregación de A β 1-42 en el ensayo ThT a algún grado y una serie de las moléculas probadas demostraron una capacidad de inhibición de más del 50 %.

Tabla: Inhibición de la agregación de y desagregación de A β 1-42 de fibras preformadas de A β 1-42 por pequeñas moléculas

Compuesto	% de inhibición
2a*	65,3 \pm 2,6
2c	77,0 \pm 5,3
2 h	31,9 \pm 10,1
2j	70,7 \pm 6,8
2k	81,2 \pm 7,3
2n	27,8 \pm 9,9
2o	39,6 \pm 2,8
2p	43,6 \pm 2,1
2q	45,0 \pm 8,3
2s*	55,1 \pm 6,4
2t	86,8 \pm 2,9
2u	55,3 \pm 1,0
2w	13,9 \pm 12,9
2y	57,0 \pm 15,9
2z	58,7 \pm 3,0
2aa	41,5 \pm 9,6
2ab	1,7 \pm 11
2ac	78,5 \pm 1,3
2ad	82,1 \pm 2,2
2ae	51,2 \pm 1,5
2af	41,3 \pm 9,2
2ag	34,2 \pm 1,6
2ah	35,7 \pm 5,6
2ai	84,8 \pm 0,0
2ak	37,2 \pm 14,8
2al	66,1 \pm 15,4
2am	68..2 \pm 9,7

* Compuesto fluorescente en ausencia de Amiloide β 1-42

Las moléculas pequeñas se evaluaron para su capacidad para mediar la inhibición de la agregación de A β 1-42 a una relación molar de molécula pequeña a A β 1-42 de 10:1. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar de dos experimentos diferentes.

5 Ejemplo 3 (El compuesto 2t no se incluye en las reivindicaciones)

Ensayo FCS con péptido A β marcado con Oregon Green de 5 nM

10 Para analizar las propiedades desagregantes de los compuestos, se usaron los agregados preformados, que se indujeron directamente antes de la medición de FCS al diluir soluciones de reserva de DMSO de 500 nM de A β 1-42 marcado con Oregon Green 1:1 con agua desionizada. La concentración final de péptido A β marcado con Oregon Green fue de 5 nM en 1 x PBS y DMSO al 3%. Para mejorar la reproducibilidad de las mediciones de la concentración, se prepararon cuatro veces las dependencias de todas las muestras.

15 Tabla: Mediciones de FCS: porcentaje del valor "número de picos" obtenido para la reacción control sin compuesto añadido.

Compuesto	200 nM	100 nM
2t	67,2	nd
2c	51,2	29,4
nd: no realizado		

Tabla: Mediciones de FCS: porcentaje del valor "picos x altura" obtenido para la reacción control sin compuesto añadido.

Compuesto	200 nM	100 nM
2t	53,3	nd
2c	45,1	26,6
nd: no realizado		

20

Ejemplo 4

Efecto de un compuesto de la invención en apoptosis de células ganglionares retinales (RGC)

25 Para evaluar la capacidad *in vitro* de un compuesto de la invención para reducir la muerte de células glanglionares retinales (RGC) relacionada a enfermedades asociadas a anormalidades/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociadas a anormalidades/cambios patológicos relacionadas con β amiloide en los tejidos del sistema visual, tal como, por ejemplo, degradación neuronal, se usan RGC cultivadas de ratas y ratones.

30 Para aislar las células, en el sacrificio se anestesian los animales, se retiran sus ojos y la retina se disecciona y se incuba en 2 mg/ml de solución de papaína durante 25 minutos a 37 °C para descomponer la matriz extracelular. Al final del tratamiento, las células se lavan tres veces con medio de RCG en presencia de un inhibidor de proteasa para detener la acción de la papaína. Después, el tejido se tritura pasándolo rápidamente hacia arriba y hacia abajo a través de una pipeta de Pasteur hasta que se dispersan las células. Se usa un contador Coulter disponible en el mercado para determinar la densidad celular, antes de cultivar las células en aire al 95 %/CO₂ al 5 % a 37 °C.

35

Para imitar el daño de las enfermedades oculares asociadas a anormalidades/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociadas a anormalidades/cambios patológicos relacionadas con β amiloide en los tejidos del sistema visual, tal como, por ejemplo, degradación neuronal, y para evaluar el efecto preventivo de un compuesto de la invención, las células se incubaron con L-glutamato durante tres días en presencia o ausencia de un compuesto de la invención. Las células cultivadas en tampón solo sirven como control.

40

Para determinar la supervivencia de RGC, al final del periodo de incubación las células se fijaron con formaldehído al 3,7 % en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente durante 30 minutos, se aclaró tres veces en PBS y se incubó durante 1 hora en PBS que contenía marcadores específicos de RGC Thy1,1 o anticuerpo NF-L. Después, se retira el anticuerpo por lavado y las células se incubaron durante 30 minutos con anticuerpos secundarios marcados con fluorescencia, IgG de cabra anti ratón, IgG de cabra anti conejo o IgG de conejo anti cabra. Al final de la incubación, las células se lavaron, se tiñeron durante 5 minutos con una solución DAPI y se enjuagaron. Se contaron las RGC supervivientes por microscopia de fluorescencia.

50

Ejemplo 5

Efecto de un compuesto de la invención en la apoptosis de células ganglionares retinales (RGC) *in vivo*

55

5 Para valorar la capacidad *in vivo* de un compuesto de la invención para reducir la muerte de células ganglionares retinales (RGC) en individuos afectados por enfermedades oculares asociadas a anomalías/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociados a anomalías/cambios patológicos relacionados con β amiloide en los tejidos del sistema visual, tal como, por ejemplo, degradación neuronal, se usaron ratas y ratones para un estudio de presión intra ocular inducida (IOP) durante 2 a 16 semanas. La muerte de células ganglionares retinales se mide al final del estudio por formación de imágenes *in vivo* y análisis del punto terminal histológico.

10 Para imitar el incremento de la presión intra ocular asociada a ciertas enfermedades oculares asociadas a anomalías/cambios patológicos en los tejidos del sistema visual, particularmente asociadas a anomalías/cambios patológicos relacionados con β amiloide en los tejidos del sistema visual, tal como, por ejemplo, degradación neuronal, glaucoma en particular, los animales se anestesiaron primero con ketamina intraperitoneal (75 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) y gotas oculares de proparacaína al 1 %. Después, se usaron dos métodos alternativos para elevar artificialmente la IOP en un ojo (unilateralmente) en ratas y ratones. En el primer método, los animales anestesiados reciben lesión inducida por láser a la malla trabecular al tratar el área de drenaje acuoso con un diodo láser de 532 nm en la lámpara de corte perpendicular a las trabéculas y paralela al iris. Los animales reciben un tratamiento inicial de 40 a 50 puntos de un tamaño de 50 μ m, 0,4 W y una duración de 0,6 segundos. En el segundo método para incrementar artificialmente la IOP, los animales anestesiados reciben una inyección de 50 μ l de solución salina hipertónica en las venas episclerales usando una microaguja con una fuerza solamente suficiente para blanquear la vena.

20 Para medir la IOP, se usó un tonómetro portátil disponible en el mercado (Tonopen XL-VET). Las mediciones se toman mientras que los animales están bajo la anestesia como el promedio de 10 lecturas inmediatamente antes del tratamiento con láser, 1 día después y después semanalmente durante la duración del experimento. Si, en un intervalo de una semana, la diferencia en la IOP entre los dos ojos de los animales es menor que 2 mm de Hg, los animales no se incluyen adicionalmente en el estudio.

30 Para evaluar el efecto preventivo de un compuesto de la invención en la apoptosis de RGC, la mitad de los animales que recibieron el tratamiento inductor de IOP recibieron una inyección intravitreal o intravenosa de un compuesto de la invención en el momento de la elevación de IOP. La mitad de los animales sirvieron como control. El número de RGC se midió tanto por la formación de imágenes *in vivo* como por el análisis de puntos terminales a 2, 4, 8 y 16 semanas después de la elevación inducida de IOP. El análisis de RGC que se sometieron a apoptosis *in vivo* se realizó por el método de DARC. El método de DARC consiste en administrar Anexina 5 conjugada intravitrealmente con fluoróforo, que se une específicamente a células apoptóticas, a los animales y visualizar los RGC que se someten a apoptosis *in vivo*. Si es necesario, este método puede usarse en unión con retromarcador del nervio óptico del SCN para identificar las RGC vivas que no poseen por más tiempo un axón intacto y han perdido conectividad con sus dianas.

40 Además, para medir el número total de RGC, se realizó en el sacrificio el análisis histológico del punto terminal de la retina y el nervio óptico. Las retinas de los animales se fijaron en paraformaldehído al 4 % y se tiñeron en secciones o el montaje completo usando los marcadores específicos de RGC, tales como Thy1,1, NF-L y SMI 32, así como anticuerpos específicos para células que se someten a apoptosis. En cada uno de estos métodos, se midió el número total de RGC a 2, 4, y 8 y 16 semanas después de la elevación quirúrgica de IOP.

45 Para medir el número de axones de RGC que permanecen en el nervio óptico después de la elevación de IOP, se diseccionan los nervios ópticos de los animales y los nervios se fijan en paraformaldehído al 4 %, se seccionan y se tiñen con azul de toluidina para el análisis.

Listado de secuencias

- 50 <110> AC Immune S.A.
- <120> Compuestos novedosos para el tratamiento de enfermedades asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide
- 55 <130> M3150 EP/1
- <150> EP 06024427.4
- <151> 2006-11-24
- 60 <150> EP 07856249.3
- <151> 2009-06-24
- <160>4
- <170> Patente versión 3,3
- 65 <210> 1

ES 2 587 014 T3

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: cadena ligera variable de C2 HuVK 1 humanizada artificial"

10 <400> 1

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1           5           10           15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
          20           25           30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35           40           45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50           55           60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65           70           75           80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
          85           90           95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105          110
  
```

15 <210>2
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: cadena ligera C2 humanizada artificial"

<400>2

ES 2 587 014 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210>3

<211>112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: cadena pesada variable C2 HuVH AF 4humanizada artificial"

<400> 15

ES 2 587 014 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210>4

<211> 439

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: cadena pesada C2 humanizada artificial"

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

15

ES 2 587 014 T3

Ala Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
115

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
130

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
145

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
165

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
180

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
195

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
275

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
305

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
340

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355

360

365

ES 2 587 014 T3

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

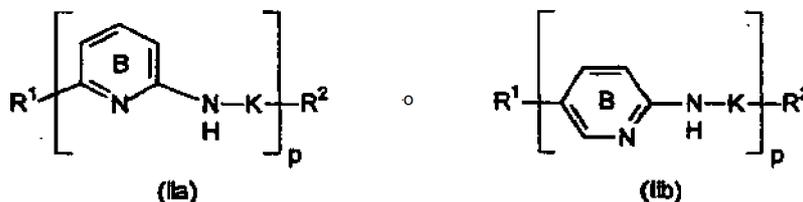
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (IIa) o (IIb)



5

en la que

p es 2 o 3;

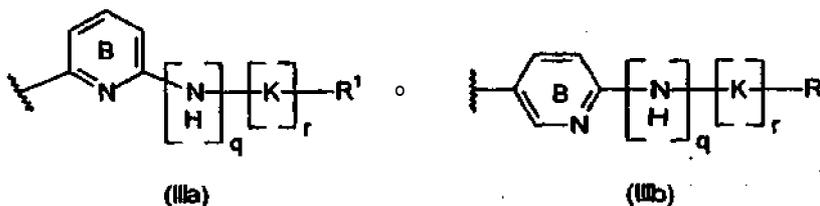
10 cada enlazador K es independientemente alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; el anillo heterocíclico B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, mono- y di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₇ y heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, o dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 5 a 7 miembros que se condensa con el anillo heterocíclico B;

15 R¹ se selecciona entre -H, -halógeno, -alquilo C₁₋₄, NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₄-NH₂, -alquilen C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, -arilo, -aril-R³, -alquilenarilo C₁₋₄, -alquilenaril C₁₋₄-R³, -heteroarilo, heteroaril-R³, -NH-alquilenarilo C₁₋₄, -NH-alquilenaril C₁₋₄-R³, -OH y -O-alquilo C₁₋₄; y

R³ es alquilo C₁₋₄, halógeno, OH u O-alquilo C₁₋₄;

R² es -H, -alquilo C₁₋₄, -arilo o un grupo de las fórmulas (IIIa) o (IIIb)

20



en donde en las fórmulas (IIIa) y (IIIb):

25 el anillo heterocíclico B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, mono- y di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilamino C₃₋₇ y heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, o dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo saturado, insaturado o aromático de 5 a 7 miembros que se condensa con el anillo heterocíclico B; cada enlazador K es independientemente alquileo C₁₋₃ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

30 R¹ se selecciona entre -H, -halógeno, -alquilo C₁₋₄, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -alquilen C₁₋₄-NH₂, -alquilen C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄, -arilo, -aril-R³, -alquilenarilo C₁₋₄, -alquilenaril C₁₋₄-R³, -heteroarilo, -heteroaril-R³, -NH-alquilenarilo C₁₋₄, -NH-alquilenaril C₁₋₄-R³, -OH y -O-alquilo C₁₋₄;

q es 0 o 1; y

35 r es 0 o 1.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

40 cada enlazador K es independientemente -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-; y/o R¹ es -H, -CH₃, -NH-alquilo C₁₋₄ o -CH₂-NH-CH₃; y/o R² es un grupo de las fórmulas (IIIa) o (IIIb).

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2.

45 4. Uso de un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o una afección asociadas a una proteína amiloide y/o de tipo amiloide.

5. El compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2 para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una afección asociadas a una proteína amiloide y/o de tipo amiloide.

50

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad es un trastorno neurológico, seleccionada preferentemente entre enfermedad de Alzheimer (AD), demencia de cuerpos de Lewy (LBD), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés), el complejo Parkinson-demencia de Guam o deterioro cognitivo suave (MCI); o en donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, miositis de cuerpos de inclusión (IBM), enfermedad de Creutzfeldt Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), diabetes de comienzo en adultos, amiliodosis cardíaca senil, tumores endocrinos, glaucoma, amiloidosis ocular, degeneración retinal primaria, degeneración macular (tal como degeneración macular relacionada con la edad (AMD)), drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica o distrofia reticular.
7. Una mezcla que comprende un compuesto tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2 y opcionalmente y al menos un compuesto biológicamente activo adicional y/o un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
8. Un método de recolección de datos para el diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide en una muestra, que comprende:
- (a) poner una muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2;
 - (b) permitir al compuesto unirse a la proteína amiloide;
 - (c) detectar el compuesto unido a la proteína; y
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o la ausencia del compuesto que se une con la proteína amiloide con la presencia o la ausencia de la proteína amiloide en la muestra.
9. Un método para determinar la extensión de la carga de la placa amiloidogénica en un tejido y/o un fluido corporal, que comprende:
- (a) proporcionar una muestra representativa del tejido y/o del fluido corporal en investigación;
 - (b) ensayar la muestra para la presencia de proteína amiloide con un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2;
 - (c) detectar la cantidad de compuesto unido a la proteína amiloide; y
 - (d) calcular la carga de placa en el tejido y/o el fluido corporal.
10. Un método de recogida de datos para determinar una predisposición a una enfermedad o una afección asociadas a amiloide en un paciente, que comprende detectar la unión específica de un compuesto específico tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2 a una proteína amiloide en una muestra, que comprende las etapas de:
- (a) poner la muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
 - (b) permitir que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína;
 - (c) detectar la formación del complejo compuesto/proteína;
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o la ausencia del complejo compuesto/proteína con la presencia o la ausencia de proteína amiloide en la muestra; y
 - (e) comparar opcionalmente la cantidad del complejo compuesto/proteína con un valor de control normal.
11. Un método de recogida de datos para el seguimiento de la enfermedad mínima residual en un paciente después del tratamiento con un anticuerpo o una composición de vacuna, en donde el método comprende:
- (a) poner la muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
 - (b) permitir al compuesto unirse a la proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína;
 - (c) detectar la formación del complejo compuesto/proteína;
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o la ausencia del complejo compuesto/proteína con la presencia o la ausencia de proteína amiloide en la muestra; y
 - (e) comparar opcionalmente la cantidad del complejo compuesto/proteína con un valor de control normal.
12. Un método de recogida de datos para predecir la capacidad de respuesta de un paciente que está siendo tratado con un anticuerpo o una composición vacuna, que comprende:
- (a) poner la muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
 - (b) permitir al compuesto unirse a la proteína amiloide para formar un complejo compuesto/proteína;
 - (c) detectar la formación del complejo compuesto/proteína;
 - (d) correlacionar opcionalmente la presencia o la ausencia del complejo compuesto/proteína con la presencia o la ausencia de proteína amiloide en la muestra; y
 - (e) comparar opcionalmente la cantidad del complejo compuesto/proteína con un valor de control normal.

13. Un kit de prueba para la detección y/o el diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide, que comprende un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2.
- 5 14. Uso del compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o una afección oculares asociadas a una anomalía/un cambio patológicos en el tejido del sistema visual, particularmente asociadas a una anomalía/un cambio patológicos relacionados con beta amiloide en el tejido del sistema visual.
- 10 15. Un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2 para tratar o prevenir una enfermedad o una afección oculares asociadas a una anomalía/un cambio patológicos en el tejido del sistema visual, particularmente asociadas a una anomalía/un cambio patológicos relacionados con beta amiloide en el tejido del sistema visual.
- 15 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o la afección oculares se seleccionan entre el grupo que consiste en degradación neuronal, déficits corticales visuales, glaucoma, catarata debido a deposición de beta amiloide, amiloidosis ocular, degeneración retinal primaria, degeneración macular, por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica y distrofia reticular.