

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 394**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013 PCT/US2013/050719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14014937**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013 E 13820320 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2872143**

54 Título: **Derivados de di- y tri-heteroarilo como inhibidores de la agregación de proteínas**

30 Prioridad:

**16.07.2012 US 201261672239 P**

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

**28.03.2018**

73 Titular/es:

**NEUROPORE THERAPIES, INC. (100.0%)  
10835 Road to the Cure, Suite 210  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**WRASIDLO, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 661 394 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 di- y tri-heteroarilo como inhibidores de la agregación de proteínas

Campo técnico

5 **[0001]** La presente invención se refiere a determinados derivados del di- y tri-heteroarilo, las composiciones farmacéuticas que los contienen, que son útiles para prevenir, revertir, ralentizar o inhibir la agregación de proteínas, y para tratar enfermedades que están asociadas a la agregación de proteínas, incluidas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad con cuerpos de Lewy, y la atrofia multisistémica.

Antecedentes

10 **[0002]** Los trastornos neurodegenerativos de la población envejecida como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), y la demencia frontotemporal (DFT), afectan a más de 20 millones de personas solo en Estados Unidos y en la Unión Europea y está clasificado entre las principales causas de muerte en los ancianos. Una característica común entre estos trastornos neurológicos es la acumulación crónica de proteínas en agregados neurotóxicos. Cada enfermedad se caracteriza por las poblaciones neuronales específicas que  
15 están afectadas, los agregados de proteínas concretos que están implicados, y las características clínicas que resultan de la degeneración neuronal.

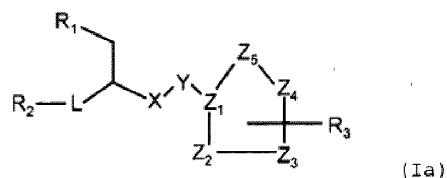
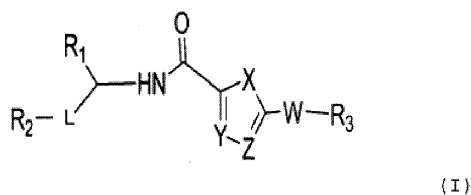
**[0003]** Los estudios sugieren que las fases iniciales de la agregación de proteínas suponen una mutación o una modificación postraduccional (p. ej., nitrosilación, oxidación) de la proteína diana, que luego adopta una conformación anormal que facilita las interacciones con las proteínas mal plegadas de manera similar. Las  
20 proteínas anormales después se agregan para formar dímeros, trímeros y multímeros de orden superior, también llamados «oligómeros solubles», que podrían alterar la función sináptica. Asimismo, los agregados entonces podrían anclarse en la membrana celular y formar oligómeros globulares (que a su vez pueden formar poros en la membrana) y/o protofibrillas o fibrillas. Estas fibrillas más grandes e insolubles podrían funcionar como depósitos de los oligómeros bioactivos.

25 **[0004]** Las proteínas concretas implicadas en estas enfermedades neurodegenerativas varían en identidad y fuente. Por ejemplo, en la EA, los agregados neurotóxicos están compuestos de la proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) secretada. En la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI), la demencia de cuerpos de Lewy (DCL), la demencia por EP (DEP), y la atrofia multisistémica (AMS), los agregados neurotóxicos están compuestos por  $\alpha$ -sinucleína (SYN), que es una proteína sináptica que es intracelular en condiciones normales. En la DFT y en la esclerosis lateral  
30 lateral amiotrófica (ELA), los agregados neurotóxicos tienen su origen en otras proteínas intracelulares como la tau, la TDP-43, o la SOD1. Para determinadas enfermedades, como la EA, la SYN se agrega con la proteína primaria. Por consiguiente, los compuestos que interfieren con la agregación de la SYN podrían afectar a las patologías neurodegenerativas de varias etiologías.

35 **[0005]** Dos mecanismos están implicados en estos procesos neurodegenerativos. En el primero, las proteínas mal plegadas y/o agregadas se anclan a las diferentes estructuras de la membrana celular. La unión de las moléculas mal plegadas o agregadas a la membrana plasmática o las membranas de los orgánulos (p. ej. las mitocondrias o los lisosomas) podría interferir con la transcripción de proteínas, la autofagia, las funciones mitocondriales y la formación de poros. A título de ejemplo, la SYN neurotóxica se agrega e interactúa con los lípidos de las membranas celulares, por una parte específica de la región c-terminal de la proteína sinucleína.  
40 Los compuestos que se unen a esta región pueden inhibir las interacciones proteína-proteína o proteína-lípido y por ello puede utilizarse para bloquear la oligomerización de la SYN neurotóxica y la interacción con la membrana. En el segundo proceso, la proteína agregada es liberada de la subunidad anclada y se propaga a las células adyacentes. Esta propagación célula a célula de los agregados de proteínas tóxicas podría ser la base del avance anatómico de la enfermedad neurodegenerativa y del empeoramiento de los síntomas.  
45 Los medicamentos micromoleculares que interactúan con las proteínas diana podrían limitar la liberación y/o la propagación, y por tanto reducir los efectos neurotóxicos de las proteínas agregadas. Por consiguiente, dichos compuestos podrían proporcionar nuevas terapias para la EA, la EP, la DLC, la MSA, y enfermedades neurodegenerativas relacionadas.

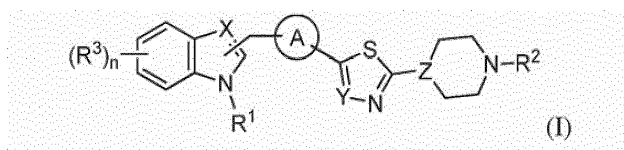
50 **[0006]** Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de la agregación de proteínas con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha descubierto en el contexto de esta invención que determinados derivados de di- y tri-heteroarilo tienen una actividad moduladora en la agregación de proteínas.

55 **[0007]** El documento WO 2011/084642 A1 (Neuropore Therapies, Inc.; 14 julio 2011) describe determinados compuestos que son útiles para el tratamiento y/o prevención de sinucleopatías. Incluidos entre los compuestos se encuentran los compuestos de las siguientes fórmulas, además de los compuestos individuales mostrados en las páginas 16-18 del presente documento; los Compuestos A, B, C, D, A1, B1 y C1 ejemplificados mostrados en el presente documento; y los compuestos mostrados en las figuras 2, 3 y 8 del presente documento.



Sumario de la invención

[0008] En un aspecto, la invención se refiere a una entidad química de la siguiente Fórmula (I):



5

donde

X, Y, y Z son cada uno independientemente CH o N;

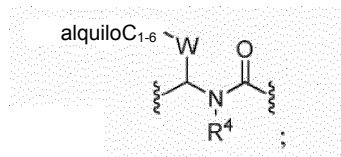
R<sup>1</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;

R<sup>2</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;

10 cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxiC<sub>1-4</sub>, ciano, amino o -CF<sub>3</sub>;

n es 0, 1 o 2; y

Una fracción es:

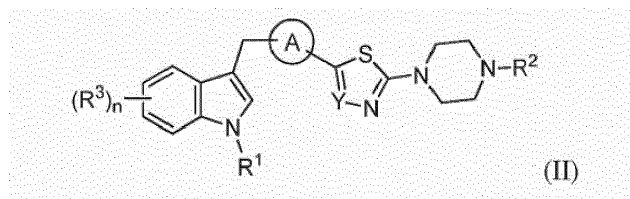


donde W es un anillo heteroarílico de 5 miembros; y

15 R<sup>4</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] En otro aspecto, la invención se refiere a una entidad química de la siguiente Fórmula (II):



donde

20 Y es CH o N;

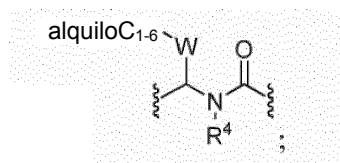
R<sup>1</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;

R<sup>2</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;

cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxiC<sub>1-4</sub>, ciano, amino o -CF<sub>3</sub>;

n es 0, 1 o 2; y

25 Una fracción es:

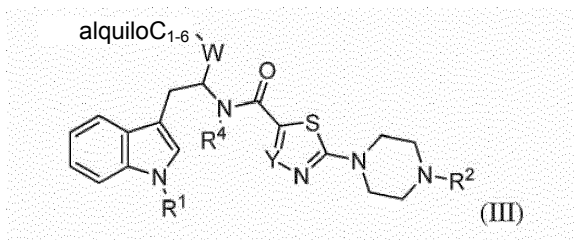


donde W es un anillo heteroarílico de 5 miembros; y

R<sup>4</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 **[0010]** En otro aspecto, la invención se refiere a una entidad química de la siguiente Formula (III):



donde

Y es CH o N;

R<sup>1</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>;

- 10 R<sup>2</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>; y

W es un anillo heteroarílico de 5 miembros;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 **[0011]** En determinados modos de realización, el compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) es un compuesto seleccionado de entre aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

- 20 **[0012]** En otro aspecto, la invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas según la invención podrían comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención también es un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización como medicamento.

**[0013]** También está descrito en el presente documento un método para tratar una enfermedad o una afección neurodegenerativa asociada a la agregación de proteínas que comprende que se administre a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 **[0014]** En el presente documento también está descrito un método para tratar una enfermedad o afección asociada a la agregación de proteínas, que comprende que se administre a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también está dirigida al uso de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones, y de dichos compuestos y sales para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones.

- 30 **[0015]** En el presente documento también está descrito un método de interferir con la acumulación de la agregación de proteínas o péptidos en una célula, o de prevenir, ralentizar, revertir, o inhibir la agregación de proteínas o péptidos en una célula, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal del mismo, y/o con al menos una composición farmacéutica de la invención, donde el contacto sea *in vitro*, *ex vivo*, o *in vivo*.

**[0016]** Un experto en la materia reconocerá que los compuestos de la Fórmula (II) y Fórmula (III) son compuestos de la Fórmula (I).

**[0017]** Modos de realización, características y ventajas adicionales de la invención se desprenderán de la descripción detallada a continuación y a través de la práctica de la invención.

- 40 Descripción detallada de la invención

**[0018]** La presente invención se refiere a determinados derivados de di- y tri-heteroarilo, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y métodos para utilizarlos, que son útiles para prevenir, revertir, ralentizar o inhibir la agregación de proteínas, y para tratar enfermedades que están asociadas a la agregación de proteínas,

que incluyen enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad con cuerpos de Lewy, y la atrofia multisistémica.

5 **[0019]** Antes de describir la presente invención, ha de entenderse que esta invención no se limita a los modos de realización específicos descritos, dado que estos pueden variar, por supuesto. También ha de entenderse que la terminología utilizada en el presente documento se utiliza con el propósito de describir solo los modos de realización concretos, y no tiene carácter limitativo.

10 **[0020]** Debe señalarse que tal como se entiende en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «una», «el» y «la» incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Nótese además que las reivindicaciones pueden estar redactadas para excluir cualquier elemento opcional. Por tanto, el propósito de esta afirmación es servir como antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva como «solamente», «únicamente» y similares en relación con la recitación de elementos reivindicados, o el uso de una limitación «negativa».

**[0021]** Tal como se entiende en el presente documento, los términos «incluir», «comprender» y «contener» se utilizan en su sentido abierto y no restrictivo.

15 **[0022]** Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se indican en el presente documento no están calificadas con el término «aproximadamente». Se entiende que, aunque el término «aproximadamente» se utilice o no de manera explícita, cada cantidad que se indica en el presente documento tiene como objetivo hacer referencia al valor indicado real, y también tiene como objetivo hacer referencia a la aproximación de dicho valor que se deducirá razonablemente basándose en la técnica corriente, incluidos equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medida para dicho valor indicado. Cuando un rendimiento se exprese en porcentajes, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se indica el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas concretas. Las concentraciones se expresen en porcentajes hacen referencia a la relación másica, a menos que se indique de otra manera.

20

25 **[0023]** A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque en la práctica o en el ensayo de la presente invención se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, se describirán a continuación los métodos y los materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento están citadas para describir los métodos y/o están citados los materiales en relación con las publicaciones.

30

**[0024]** A menos que se indique lo contrario, los métodos y las técnicas de los presentes modos de realización por lo general se llevan a cabo según los métodos convencionales que se conocen bien en la técnica y tal y como se describen en varias referencias generales y más específicas que se citan y se examinan a lo largo de la presente memoria. Véase, p. ej., Loudon, Organic Chemistry, Cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001.

35

**[0025]** La nomenclatura utilizada en el presente documento para nombrar los compuestos de la invención se ilustra en los Ejemplos del presente documento. Esta nomenclatura por lo general se ha derivado mediante la utilización del *software* AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, Calif.).

40

**[0026]** Se considera que determinadas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de los diferentes modos de realización, también pueden proporcionarse combinadas en un único modo de realización. Por el contrario, varias características de la invención, que, para mayor concisión, se describen en el contexto de un único modo de realización, también pueden proporcionarse de manera separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de los modos de realización correspondientes a los grupos químicos representados por las variables están abarcados por la presente invención y expuestos en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones estuviese expuesta de manera individual y explícita, en la medida que dichas combinaciones abarcan los compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse, y analizarse para la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos indicados en los modos de realización que describen dichas variables también están abarcados por la presente invención y se dan a conocer en el presente documento como si todas y cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos estuviese expuesta en el presente documento de manera individual y explícita.

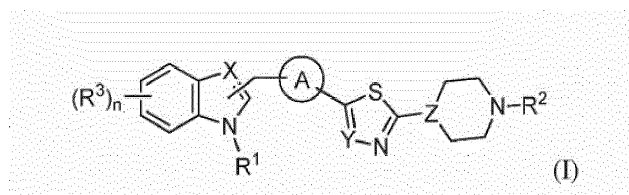
45

50

#### Modos de realización representativos

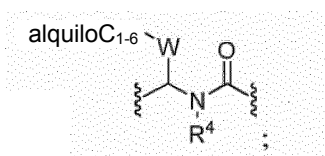
55 Formula (I)

**[0027]** En un aspecto, la invención se refiere a una entidad química de la siguiente Fórmula (I):



donde

- X, Y, y Z son cada uno independientemente CH o N;  
 R<sup>1</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;  
 5 R<sup>2</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;  
 cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxiC<sub>1-4</sub>, ciano, amino o -CF<sub>3</sub>;  
 n es 0, 1 o 2; y  
 Una fracción es:



- 10 donde W es un anillo heteroarílico de 5 miembros; y  
 R<sup>4</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>;  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0028]** En algunos modos de realización de la Fórmula (I), X es CH. En determinados casos, X es N. En determinados casos, Y es CH. En determinados casos, Y es CH. En determinados casos, Z es CH. En determinados casos, Z es N.

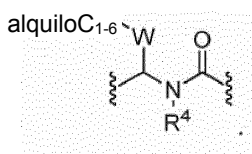
**[0029]** En algunos modos de realización de la Fórmula (I), R<sup>1</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, R<sup>1</sup> es alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, R<sup>1</sup> es metilo o etilo. En determinados casos, R<sup>1</sup> es metilo. En determinados casos, R<sup>1</sup> es H o metilo. En determinados casos, R<sup>1</sup> es cicloalquiloC<sub>3-7</sub>. En determinados casos, R<sup>1</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

20 **[0030]** En algunos modos de realización de la Fórmula (I), R<sup>2</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, R<sup>2</sup> es metilo o etilo. En determinados casos, R<sup>2</sup> es H o metilo. En determinados casos, R<sup>2</sup> es cicloalquiloC<sub>3-7</sub>. En determinados casos, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

**[0031]** En algunos modos de realización de la Fórmula (I), cada R<sup>3</sup> es independientemente Br, Cl, F, hidroxilo, metoxilo, ciano, amino o -CF<sub>3</sub>.

25 **[0032]** En algunos modos de realización de la Fórmula (I), n es 0 o 1. En otros modos de realización, n es 0.

**[0033]** Una fracción es:

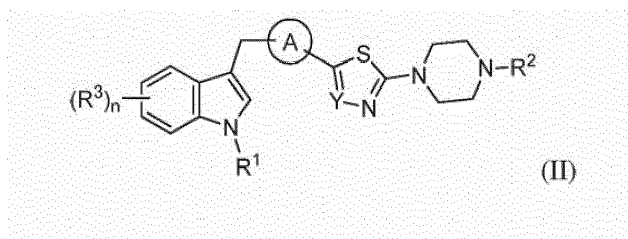


30 W es un anillo heteroarílico de 5 miembros. En determinados casos, el anillo heteroarílico de 5 miembros contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O. En determinados casos, el anillo heteroarílico de 5 miembros contiene uno, dos o tres heteroátomos. En otros modos de realización, W es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo. En determinados casos, W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo, cada uno sustituido por alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo, y el alquiloC<sub>1-6</sub> unido es metilo, etilo, propilo, o butilo.

35 **[0034]** En algunos modos de realización de la Fórmula (I), R<sup>4</sup> es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En otros modos de realización, R<sup>4</sup> es H.

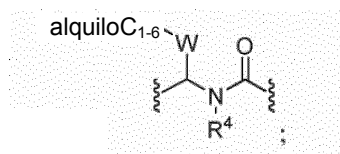
Formula II

**[0035]** En otro aspecto, la invención contempla los compuestos de la Fórmula (II):



donde

- Y es CH o N;  
 R<sup>1</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;  
 5 R<sup>2</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;  
 cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxiC<sub>1-4</sub>, ciano, amino o -CF<sub>3</sub>;  
 n es 0, 1 o 2; y  
 Una fracción es:



- 10 donde W es un anillo heteroarílico de 5 miembros; y  
 R<sup>4</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>;  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0036]** En algunos modos de realización de la Fórmula (II), Y es CH. En determinados casos, Y es N.

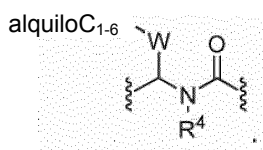
- 15 **[0037]** En algunos modos de realización de la Fórmula (II), R<sup>1</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, R<sup>1</sup> es alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, R<sup>1</sup> es metilo o etilo. En determinados casos, R<sup>1</sup> es metilo. En determinados casos, R<sup>1</sup> es H o metilo. En determinados casos, R<sup>1</sup> es cicloalquiloC<sub>3-7</sub>. En determinados casos, R<sup>1</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

- 20 **[0038]** En algunos modos de realización de la Fórmula (II), R<sup>2</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, R<sup>2</sup> es metilo o etilo. En determinados casos, R<sup>2</sup> es H o metilo. En determinados casos, R<sup>2</sup> es cicloalquiloC<sub>3-7</sub>. En determinados casos, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

**[0039]** En algunos modos de realización de la Fórmula (II), cada R<sup>3</sup> es independientemente Br, Cl, F, hidroxilo, metoxi, ciano, amino o -CF<sub>3</sub>.

**[0040]** En algunos modos de realización de la Fórmula (II), n es 0 o 1. En otros modos de realización, n es 0.

**[0041]** Una fracción es:

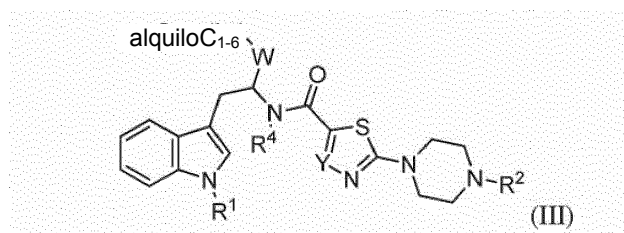


- 25 W es un anillo heteroarílico de 5 miembros. En determinados casos, el anillo heteroarílico de 5 miembros contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O. En determinados casos, el anillo heteroarílico de 5 miembros contiene uno, dos o tres heteroátomos. En otros modos de realización, W es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo. En determinados casos, W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo, cada uno sustituido por alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo, y el alquiloC<sub>1-6</sub> unido es metilo, etilo, propilo, o butilo.

**[0042]** En algunos modos de realización de la Fórmula (II), R<sup>4</sup> es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En otros modos de realización, R<sup>4</sup> es H.

35 Formula III

**[0043]** En otro aspecto, la invención contempla los compuestos de la Fórmula (III):



donde

Y es CH o N;

R<sup>1</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>2</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>; y

W es un anillo heteroarílico de 5 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[0044]** W es un anillo heteroarílico de 5 miembros. En determinados casos, el anillo heteroarílico de 5 miembros contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, y O. En determinados casos, el anillo heteroarílico de 5 miembros contiene uno, dos o tres heteroátomos. En otros modos de realización, W es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo. En determinados casos, W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo, cada uno sustituido por alquiloC<sub>1-6</sub>. En determinados casos, W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo, y el alquiloC<sub>1-6</sub> unido es metilo, etilo, propilo, o butilo.

**[0045]** En algunos modos de realización de la Fórmula (III), Y es CH. En otros modos de realización, Y es N.

**[0046]** En algunos modos de realización de la Fórmula (III), R<sup>1</sup> es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En otros modos de realización, R<sup>1</sup> es H.

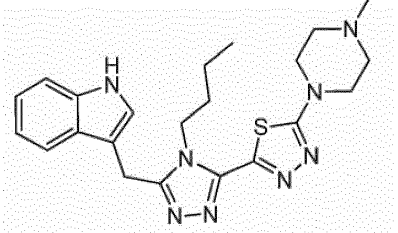
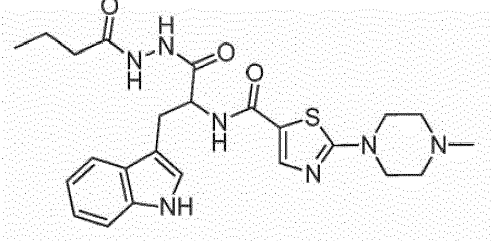
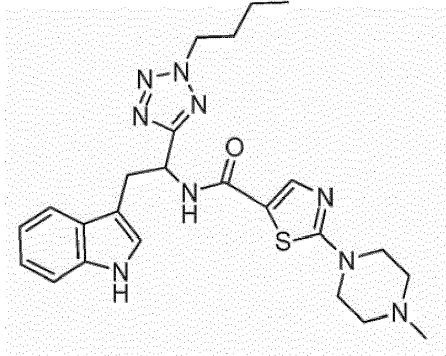
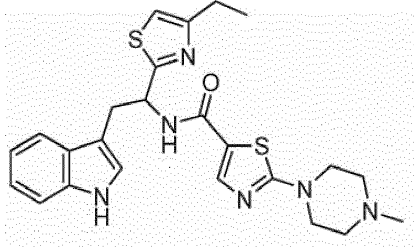
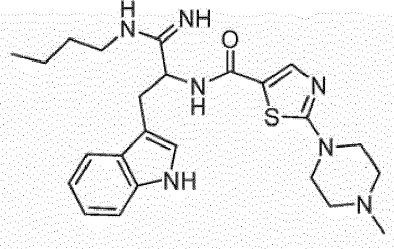
20 **[0047]** En algunos modos de realización de la Fórmula (III), R<sup>2</sup> es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En otros modos de realización, R<sup>2</sup> es H o metilo. En otros modos de realización, R<sup>2</sup> es metilo.

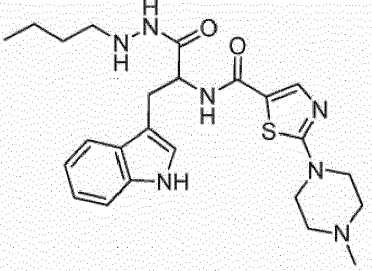
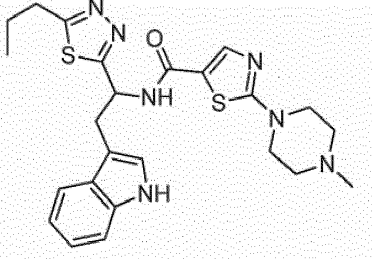
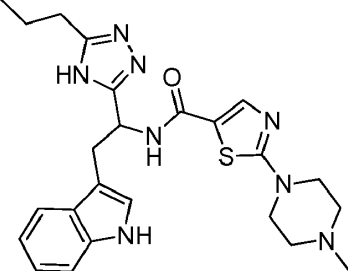
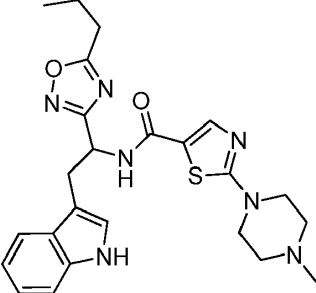
**[0048]** En algunos modos de realización de la Fórmula (III), R<sup>4</sup> es H o metilo. En otros modos de realización, R<sup>4</sup> es H.

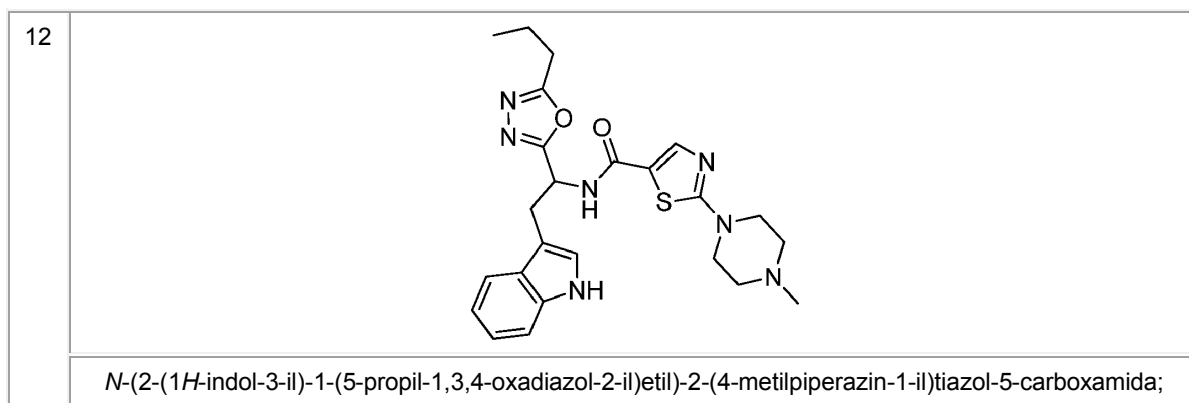
**[0049]** En el presente documento también se describen los siguientes compuestos (los compuestos de referencia se indican con un asterisco):

Ej.	Estructura/Nombre químico
1 (*)	<p style="text-align: center;">5-5-((1<i>H</i>-indol-3-il)metil)-1-butil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol;</p>
2 (*)	<p style="text-align: center;">2-(5-((1<i>H</i>-indol-3-il)metil)-1-butil-1<i>H</i>-imidazol-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiazol;</p>



3 (*)	
<p>2-(5-((1<i>H</i>-indol-3-il)metil)-4-butil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiazol;</p>	
4 (*)	
<p><i>N</i>-(1-(2-butirithidrazinil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1-oxopropano-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;</p>	
5	
<p><i>N</i>-(1-(2-butil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-2-(1<i>H</i>-indol-3-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;</p>	
6	
<p><i>N</i>-(1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(1<i>H</i>-indol-3-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;</p>	
7 (*)	
<p><i>N</i>-(1-(butilamino)-1-imino-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)propan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;</p>	

8 (*)	 <p data-bbox="316 584 1417 613"><i>N</i>-(1-(2-butilhidrazinil)-3-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1-oxopropano-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;</p>
9	 <p data-bbox="316 931 1417 960"><i>N</i>-(2-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;</p>
10	 <p data-bbox="316 1290 1417 1319"><i>N</i>-(2-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1-(5-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;</p>
11	 <p data-bbox="316 1671 1417 1700"><i>N</i>-(2-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida; y</p>



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0050]** Las composiciones farmacéuticas expuestas pueden estar formuladas como una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivarse de ácidos orgánicos o inorgánicos. Algunos ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirofosfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4- dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos. Se pueden encontrar listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

#### Definiciones generales

**[0051]** A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Si una definición enunciada en esta sección es contraria o inconsistente con una definición enunciada en una patente, solicitud, u otra publicación que se cite en el presente documento, prevalece la definición expuesta en esta sección.

**[0052]** Tal como se entiende en el presente documento, los términos «incluir», «comprender» y «contener» se utilizan en su sentido abierto y no restrictivo.

**[0053]** Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se indican en el presente documento no están calificadas con el término «aproximadamente». Se entiende que, aunque el término «aproximadamente» se utilice o no de manera explícita, cada cantidad que se indica en el presente documento tiene como objetivo hacer referencia al valor indicado real, y también tiene como objetivo hacer referencia a la aproximación de dicho valor que se deducirá razonablemente basándose en la técnica corriente, incluidos equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medida para dicho valor indicado. Cuando un rendimiento se exprese en porcentajes, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se indica el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas concretas. Las concentraciones que se expresen en porcentajes hacen referencia a la relación másica, a menos que se indique de otra manera.

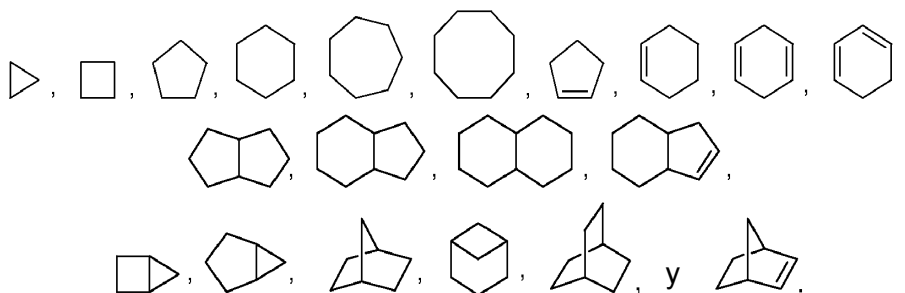
#### Definiciones químicas

**[0054]** El término «alquilo» hace referencia a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, tert-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de la técnica corriente y a lo descrito en el presente documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

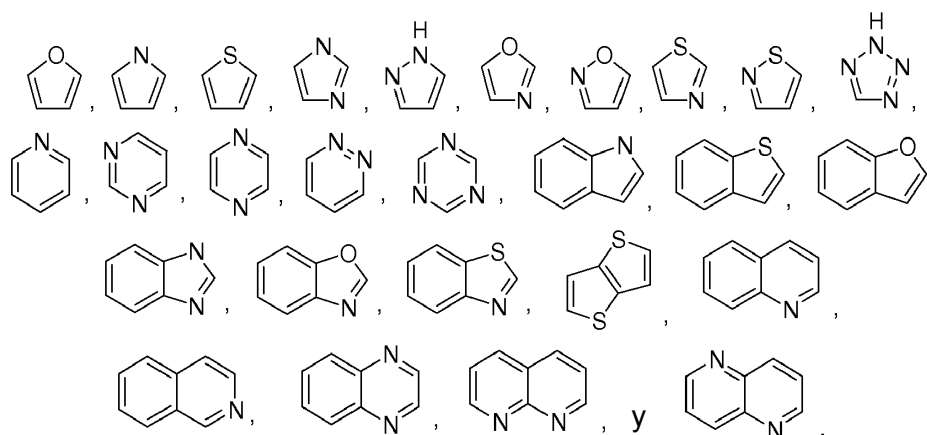
**[0055]** El término «alcoxi» hace referencia a un grupo alquilo como se define anteriormente, enlazado a un átomo de oxígeno. El grupo alcoxi está conectado a la estructura matriz mediante el átomo de oxígeno.

**[0056]** El término «amino» hace referencia a un grupo -NH<sub>2</sub>, o a un grupo mono- o di-alquilamino.

**[0057]** El término «cicloalquilo» hace referencia a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado, policíclico con puentes o policíclico espiro que tiene de 3 a 12 átomos del anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de algunos grupos de cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de fracciones adecuadamente enlazadas:



- 5 **[0058]** El término «heteroarilo» hace referencia a un heterociclo (estructura del anillo que tiene átomos del anillo seleccionados de entre los átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados del nitrógeno, oxígeno, y azufre) aromático monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico fusionado que tiene de 3 a 12 átomos del anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de algunos grupos de heteroarilos incluyen las siguientes entidades, en forma de fracciones adecuadamente enlazadas:



10

- 15 **[0059]** El término «halógeno» representa el cloro, flúor, bromo o yodo. El término «halo» corresponde a cloro, fluoro, bromo o iodo. El término «haloalquilo» se refiere a un alquilo, como se define anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término «haloalcoxi» se refiere a un alcoxi como se define anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- [0060]** Los expertos en la materia reconocerán que las especies listadas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

- 20 **[0061]** El término «sustituido» se refiere a que el grupo o fracción específica tiene uno o más sustituyentes. El término «no sustituido» se refiere a que el grupo específico no tiene ningún sustituyente. El término «opcionalmente sustituido» se refiere a que el grupo específico no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término «sustituido» se utiliza para describir un sistema estructural, se pretende que la sustitución ocurra en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

- 25 **[0062]** Cualquier fórmula representada en el presente documento pretende representar un compuesto de esa fórmula estructural además de determinadas variaciones o formas. Por ejemplo, una fórmula proporcionada en el presente documento pretende incluir una forma racémica, o uno o más isómeros enantioméricos, diastereoméricos o geométricos, o una mezcla de los mismos. Asimismo, cualquier fórmula proporcionada en el presente documento pretende hacer referencia además a un hidrato, solvato, o polimorfo de dicho compuesto, o  
30 una mezcla de los mismos.

- [0063]** Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también pretende representar formas de los compuestos sin marcar además de formas marcadas isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente poseen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento salvo que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado.  
35 Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en los estudios metabólicos (preferiblemente con  $^{14}\text{C}$ ), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), las técnicas de detección o de imagen [como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés)] que incluyen ensayos  
40 sobre la distribución de los fármacos o los sustratos en los tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$  puede preferirse particularmente para los estudios por PET o por

SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) podría ofrecer determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo el aumento de la vida media *in vivo* o una necesidad de una dosis reducida. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de la misma pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos expuestos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácil de conseguir por un reactivo no marcado isotópicamente.

**[0064]** La nomenclatura «C<sub>i-j</sub>» con  $j > i$ , cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, pretende hacer referencia a los modos de realización de esta invención para los cuales cada uno de los elementos de carbono, de  $i$  a  $j$ , incluidos  $i$  y  $j$ , se obtiene de manera independiente. A título de ejemplo, el término C<sub>1-3</sub> hace referencia independientemente a los modos de realización que tienen un miembro de carbono (C<sub>1</sub>), modos de realización que tienen dos miembros de carbono (C<sub>2</sub>), y modos de realización que tienen tres miembros de carbono (C<sub>3</sub>).

**[0065]** Cualquier disustituyente al que se haga referencia en el presente documento pretende abarcar las varias fijaciones posibles cuando esté permitida más de una de dichas posibilidades. Por ejemplo, una referencia al disustituyente -A-B, donde  $A \neq B$ , en el presente documento hace referencia a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido, y B unido a un segundo miembro sustituido, y también hace referencia a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

**[0066]** La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), preferiblemente de aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales, y métodos para utilizar dichas sales.

**[0067]** Una «sal farmacéuticamente aceptable» pretende representar una sal de un ácido libre o una base de un compuesto representado en el presente documento que no sea tóxico, que sea biológicamente tolerable, o biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Véase, generalmente, S.M. Berge, et al., «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de los sujetos sin ser demasiado tóxicos, o sin que provoquen demasiada irritación o reacción alérgica. Un compuesto descrito en el presente documento puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, ambos tipos de grupos funcionales, o más de uno de cada tipo, y reaccionar en consecuencia con un número de bases inorgánicas u orgánicas, y de ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

**[0068]** Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4- dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos.

**[0069]** Para un compuesto de la Fórmula (I) que contenga un nitrógeno básico, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse con cualquier método apropiado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y demás, o con un ácido orgánico, como el ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, como el ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxiácido, como el mandelic acid, el ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, como el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático, como el ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como el ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o cualquier mezcla de ácidos compatible como los ejemplos proporcionados en el presente documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en función del nivel normal de conocimiento práctico en esta tecnología.

**[0070]** En el presente documento también se describen profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), y métodos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" hace referencia a un precursor de un compuesto especificado que, tras su administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico como la solvolisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (p. ej., al llevar un profármaco a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, que es biológicamente tolerable, o biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Se

describen los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

**[0071]** También se describen en el presente documento los metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de la Fórmula (I), y las utilidades de dichos metabolitos tal como se describe en el presente documento. Un «metabolito farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un producto farmacéuticamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de la Fórmula (I) o de una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse utilizando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica. Véase, p. ej., Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Hardwood Academic Publishers, 1991).

#### Composiciones farmacéuticas

**[0072]** Para los propósitos del tratamiento, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y que es biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Dichos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el ingrediente activo. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizadores, lubricantes, surfactantes, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes de carga, emulsionantes o agentes que modifiquen el sabor. En los modos de realización preferidos, las composiciones farmacéuticas según la invención son composiciones estériles. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse utilizando técnicas para su composición conocidas o que estén disponibles para los expertos en la materia.

**[0073]** Las composiciones estériles también se contemplan en la invención, incluidas las composiciones que estén en consonancia con las normas nacionales y locales que regulen dichas composiciones.

**[0074]** Las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento podrían formularse como soluciones, emulsiones, suspensiones, o dispersiones en solventes o portadores farmacéuticos adecuados, o como pastillas, comprimidos, pastillas para chupar, supositorios, sobres, grageas, gránulos, polvos, polvos para su reconstitución, o cápsulas junto con portadores sólidos según los métodos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de varias formas galénicas. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por una vía de administración adecuada, como por vía oral, parenteral, rectal, nasal, tópica, ocular o por vía inhalatoria. Preferiblemente, las composiciones se formulan para su administración intravenosa u oral.

**[0075]** Para su administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma sólida, como en una pastilla o cápsula, o como una solución, emulsión, o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos de la invención pueden formularse para producir una dosis de, p. ej., desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg al día, o desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 20 mg/kg al día, o desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg al día. Los comprimidos orales pueden incluir los ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los productos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Ejemplos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua, y similares. El almidón, la polivinil-pirrolidona (PVP), el almidón glicolato sódico, la celulosa microcristalina, y el ácido alginico son ejemplos de agentes desintegrantes. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con un material como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o se pueden recubrir con un recubrimiento entérico.

**[0076]** Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el o los ingredientes activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido, o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con agua, un aceite como el aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

**[0077]** Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes, o se pueden liofilizar o presentar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener de manera opcional: excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes suspensores (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, p. ej., aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico, o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

**[0078]** Las composiciones de la invención se pueden formular para su administración rectal en forma de supositorio. Para uso parenteral, incluidas la vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, o subcutánea, los agentes de la invención se pueden proporcionar en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH y una isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas pueden presentarse en formas de dosis unitarias como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis como viales de los que se puede sacar la dosis apropiada, o en una forma sólida o un preconcentrado que puede utilizarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas oscilan desde aproximadamente 1 hasta 1000 µg/kg/minuto de un agente mezclado con un portador farmacéutico durante de un período que oscila desde varios minutos hasta varios días.

**[0079]** Para administración nasal, inhalada u oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse utilizando, por ejemplo, una formulación en spray que también contenga un portador adecuado.

**[0080]** Para aplicaciones tópicas, los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente en forma de cremas o ungüentos o en un vehículo similar para administración tópica. Para la administración tópica, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de fármaco con respecto al vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede utilizar una formulación en parche para llevar a cabo la liberación transdérmica.

**[0081]** Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «tratar» o «tratamiento» abarcan los tratamientos «preventivos» y «curativos». Un tratamiento «preventivo» tiene como objetivo indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad, o una afección, suprimir los síntomas que puedan aparecer, o reducir el riesgo de desarrollo o reaparición de una enfermedad o síntoma. Un tratamiento «curativo» incluye la reducción de la gravedad o suprimir el empeoramiento de una enfermedad, un síntoma, o una afección existente. Por consiguiente, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de los síntomas existentes de una enfermedad, prevenir que aparezcan síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas sistémicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o trastorno, p. ej., parar el desarrollo del trastorno o la enfermedad, aliviar el trastorno o la enfermedad, provocar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección provocada por la enfermedad o el trastorno, o parar los síntomas de una enfermedad o trastorno.

**[0082]** El término «sujeto» hace referencia un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, como un ser humano.

**[0083]** Varios ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por la agregación de proteínas incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal, la demencia de cuerpos de Lewy, la demencia por EP, la atrofia multisistémica, y la esclerosis lateral amiotrófica.

**[0084]** En un aspecto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención están dirigidos específicamente a la  $\alpha$ -sinucleína,  $\beta$ -amiloide, y/o agregados de la proteína tau. Por consiguiente, estos compuestos y composiciones farmacéuticas pueden utilizarse para prevenir, revertir, ralentizar o inhibir la agregación de la  $\alpha$ -sinucleína,  $\beta$ -amiloide, y/o de proteínas tau, y se utilizan en los métodos descritos en el presente documento para tratar enfermedades neurológicas degenerativas relacionadas con o causadas por la agregación, p. ej., como la agregación de la  $\alpha$ -sinucleína,  $\beta$ -amiloide, y/o de proteínas tau. Preferiblemente, los métodos descritos en el presente documento están dirigidos a las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la agregación de la  $\alpha$ -sinucleína,  $\beta$ -amiloide, y/o de proteínas tau. En los modos de realización preferidos, los métodos de tratamiento están dirigidos a la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy, o la atrofia multisistémica. Los compuestos, composiciones, y método descritos en el presente documento también se utilizan para atenuar los efectos perjudiciales que son secundarios a la agregación de proteínas, como la muerte de células neuronales.

**[0085]** En aspectos alternativos, los compuestos, composiciones, y métodos descritos en el presente documento se utilizan para combatir la agregación de sinucleína. Mientras que la invención no está limitada por ningún mecanismo de actuación en particular, se cree que la agregación de sinucleína está causada por una mal alineación de la proteína al comienzo del proceso de la enfermedad, que permite la formación de multímeros de proteínas. Al aumentar el número de unidades monoméricas, las proteínas agregadas pueden adoptar una forma de poro, que puede incrustarse en la membrana de la neurona, alterando el flujo de iones y la homeostasis de la célula.

**[0086]** En los métodos inhibidores descritos en el presente documento, una «cantidad eficaz» significa una cantidad suficiente para reducir, ralentizar el avance, o revertir la agregación de proteínas. Medir la cantidad de agregación puede llevarse a cabo con métodos analíticos rutinarios, como los que se describen a continuación. Dicha modulación es útil en diversos entornos, entre los que se incluyen los ensayos *in vitro*. En dichos métodos, la célula es preferiblemente una célula nerviosa.

**[0087]** En los métodos de tratamiento, una «cantidad eficaz» significa una cantidad o dosis suficiente para generalmente conseguir el beneficio terapéutico deseado en sujetos que necesiten dicho tratamiento. Las

cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la invención se pueden averiguar mediante métodos rutinarios tales como modelado, escalada de dosis, o pruebas clínicas, teniendo en cuenta factores rutinarios, p. ej., el modo o vía de administración o liberación del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la infección, el estado de salud, la condición y el peso del sujeto, y el criterio del médico encargado. Un ejemplo de una dosis oscila entre aproximadamente 1 ug a 2 mg de agente activo por kilogramo del peso corporal del sujeto al día, preferiblemente aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente de 0,1 a 10 mg/kg/día. La dosis total puede administrarse en una única unidad de dosificación o en unidades de dosificación divididas (p. ej., BID, TID, QID).

**[0088]** Una vez que ocurra una mejora de la enfermedad del paciente, la dosis se ajustará para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel al que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. No obstante, los pacientes pueden necesitar tratamiento intermitente a largo plazo después de cualquier reaparición de los síntomas. Los pacientes también pueden necesitar tratamiento crónico a largo plazo.

#### 15 Combinación farmacológica

**[0089]** Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden utilizarse en métodos o composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales para el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos. Por ejemplo, ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son eficaces en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluidos aquellos activos contra otro objetivo asociado a la enfermedad, tales como, pero sin limitarse a, a) compuestos cuyo objetivo sea el plegamiento anómalo de las proteínas (como fármacos que reduzcan la producción de estas proteínas, que aumenten su eliminación o que alteren su agregación y/o propagación); b) compuestos que traten los síntomas de dichos trastornos (p. ej., terapias de reemplazo de la dopamina); y c) fármacos que actúen como neuroprotectores por mecanismos complementarios (p.ej., los que combaten la autofagia, los que son antioxidantes, y los que actúan mediante otros mecanismos, como los antagonistas de la adenosina A2A).

**[0090]** Por ejemplo, ingredientes activos adicionales son los que se sabe o se descubre que son eficaces en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, incluidos aquellos activos contra otro objetivo asociado a la enfermedad, tales como, pero sin limitarse a, a) compuestos cuyo objetivo sean los mecanismos del plegamiento anómalo de las proteínas (como la agregación y/o propagación); b) compuestos que traten los síntomas de dichos trastornos (p. ej., terapias de reemplazo de la dopamina); y c) fármacos que actúen como neuroprotectores por mecanismos complementarios (p. ej., los que combaten la autofagia, antioxidantes, y los antagonistas de la adenosina A2A).

**[0091]** Por ejemplo, las composiciones y formulaciones de la invención, además de los métodos de tratamiento, también pueden comprender otros fármacos o medicamentos, p. ej., otros ingredientes activos útiles para tratar o paliar una enfermedad neurológica degenerativa relacionada con o causada por la agregación de proteínas, p. ej., la agregación de sinucleína, de beta-amiloide y/o de proteína tau, p. ej., la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia de cuerpos de Lewy (DCL), y la atrofia multisistémica (AMS), o síntomas o condiciones relacionadas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además uno o más de dichos agentes activos, y los métodos de tratamiento pueden comprender además la administración de una cantidad eficaz de uno o más de dichos agentes activos. En determinados modos de realización, los agentes activos adicionales pueden ser antibióticos (p. ej., péptidos o proteínas antibacterianas o bacteriostáticas), p. ej., aquellos que son eficaces contra bacterias grampositivas o negativas, fluidos, citoquinas, agentes inmunorreguladores, agentes antiinflamatorios, agentes activadores complementarios, como péptidos o proteínas que comprenden dominios similares al colágeno o dominios similares al fibrinógeno (p. ej., una ficolina), dominios de unión a carbohidratos, y similares y combinaciones de los mismos. Los agentes activos adicionales incluyen aquellos que son útiles en dichas composiciones y los métodos incluyen medicamentos basados en la dopamina, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), inhibidores de las monoamino oxidasas, potenciadores cognitivos, (como los inhibidores de la acetilcolinesterasa o la memantina), antagonistas de los receptores de la adenosina 2A, inhibidores de la beta-secretasa o inhibidores de la gamma-secretasa. En modos de realización particulares, al menos un compuesto de la presente invención puede combinarse en una composición farmacéutica o un método de tratamiento con uno o más fármacos seleccionados del grupo que consisten en: tacrina (Cognex), donepezilo (Aricept), rivastigmina (Exelon) galantamina (Reminyl), fisostigmina, neostigmina, Icopezilo (CP-118954, 5,7-dihidro-3-[2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]-6H-pirrol-[4,5-f]-1,2-benzisoxazol-6-un maleato), ER-127528 (4-[(5,6-dimetoxi-2-fluoro-1-indanon)-2-il]metil-1-(3-fluorobencil)clorhidrato de piperidina), zanapezilo (TAK-147; fumarato de 3-[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-il)-1-propano), Metrifonato (T-588; clorhidrato de (-)-R-.alfa.-[[2-(dimetilamino)etoxi]metil] benzo[b]tiofeno-5-metanol), FK-960 (N-(4-acetil-1-piperazinil)-p-fluorobenzamida-hidrato), TCH-346 (N-metil-N-2-piropinildibenz[b,f]oxepina-10-metanamina), SDZ-220-581 (ácido (S)-.alfa.-amino-5-(fosfonometil)-[1,1'-bifenilo]-3-propiónico), memantina (Namenda/Exiba) y 1,3,3,5,5-pentametilciclohexano-1-amina (Neramexana) tarenfluril (Flurizan), tramiprosato (Alzhemed), cloquinol, PBT-2 (un derivado de la 8-hidroxiquinoleína), 1-(2-(2-naftil)etil)-4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, Huperzina A, posatirelina, leuprolida o derivados de la misma, ispronocina, ácido (3-aminopropil)(n-butil)fosfínico (SGS-742), N-metil-5-(3-



(5-isopropoxipiridinil)-4-penten-2-amine (isproniclina), 1-decanamino, N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-N-metil-N-octil-, sal interna (zt-1), salicilatos, aspirina, amoxiciprina, benorilato, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenac, etodolac, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfinpirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, ácidos arilalcanoicos, ácidos aril-2-propiónicos (profenos), ácidos N-arilantranílicos (ácidos fenámicos), derivados del pirazolidino, oxicano, inhibidores del COX-2, sulfonamida, ácidos grasos esenciales, Minozac (hidrato de diclorhidrato de 2-(4-(4-metil-6-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina), o una combinación de los mismos. Dicha combinación puede servir para aumentar la eficacia, mejorar otros síntomas de la enfermedad, reducir uno o más efectos secundarios, o reducir la dosis necesaria de un compuesto de la invención. Los ingredientes activos adicionales pueden administrarse en una composición farmacéutica separada de un compuesto de la presente invención o pueden incluirse con un compuesto de la presente invención en una única composición farmacéutica. Los ingredientes activos adicionales pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o tras la administración de un compuesto de la presente invención.

#### Síntesis química

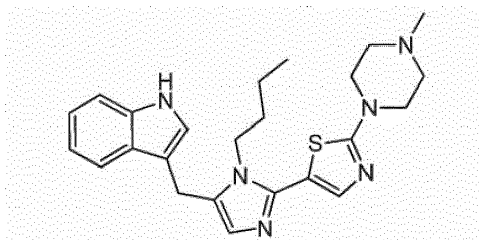
**[0092]** Ahora se describirán algunos ejemplos de las entidades químicas útiles en los métodos descritos en el presente documento haciendo referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más adelante y los ejemplos específicos que figuran a continuación. Los expertos reconocerán que, para obtener los diferentes compuestos del presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes deseados en última instancia sean transportados a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. De forma alternativa, podrá ser necesario o deseable utilizar, en lugar de los sustituyentes deseados en última instancia, un grupo adecuado que pueda transportarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la materia reconocerá que las transformaciones mostradas en los siguientes esquemas pueden llevarse a cabo en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos pendientes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza preferiblemente a una temperatura desde aproximadamente 0° C hasta la temperatura de reflujo del solvente orgánico utilizado. A menos que se especifique lo contrario, las variables se definen como anteriormente en referencia a la Fórmula (I).

#### Ejemplos

**[0093]** Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo, pero no limitan la invención. Un experto en la materia reconocerá que las siguientes reacciones y esquemas sintéticos pueden modificarse eligiendo materiales de partida y reactivos adecuados con el objetivo de acceder a otros compuestos de la Fórmula (I).

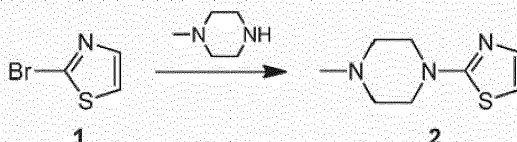
Ejemplo 1: 5-(5-((1H-indol-3-il)metil)-1-butil-1H-imidazol-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol. (referencia)

#### [0094]



Paso 1. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 2.

#### [0095]

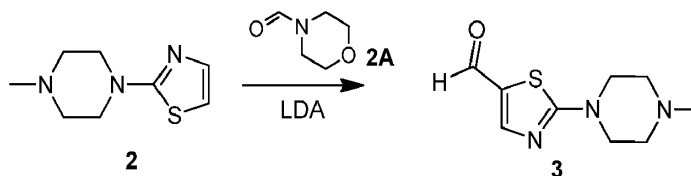


**[0096]** Una solución de la Sustancia Intermedia 1 (164,0 g, 1 mol) metil-piperazina (100,0 g, 1 mol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414,0 g, 3 mol) en DMF (1650 mL) se removió a 140 °C durante 12 h. La CCF R<sub>f</sub> 0.2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH, 50:1) para dar la Sustancia Intermedia 2 (120 g, 66 %) como un aceite

de color amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,35(s, 3H), 2,51-2,54 (m, 4H), 3,50-3,53 (m, 4H), 6,56 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H), 7,19 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1H).

Paso 2. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 3.

[0097]



5

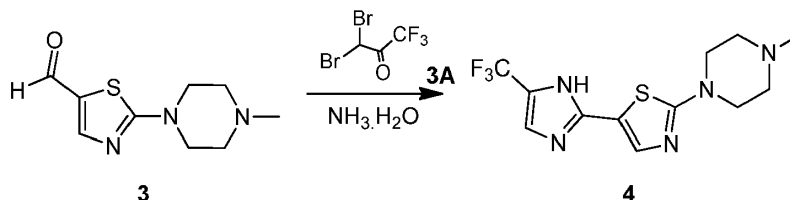
[0098] A una solución de diisopropilamina (27 g, 0,27 mol) en THF (250 mL) se añadió n-BuLi (117 mL, 0,27 mol) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se calentó lentamente hasta los  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La Sustancia Intermedia 2 (33 g, 0,18 mol) en THF (250 mL) se añadió gota a gota a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después el compuesto 2A (31 g, 0,27 mol) en THF (250 mL) se añadió gota a gota a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min. La mezcla se removió a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH, 100:1) para dar la Sustancia Intermedia 3 (17 g, 45 %) como un sólido de color amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  2,35(s, 3H), 2,55-2,57 (m, 4H), 3,60-3,68 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

10

Paso 3. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 4.

15

[0099]



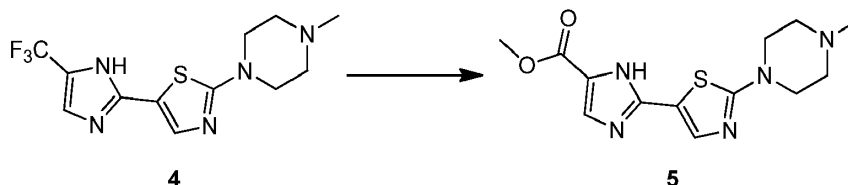
[0100] A una solución de NaOAc (19,1g, 0,23 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (125mL) se añadió el compuesto 3A (33g, 0,13 mol) a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se removió a reflujo durante 30 min. Después de enfriarlo a TA, la mezcla se añadió a una solución de Sustancia Intermedia 3 (24,6 g, 0,12 mol) en la mezcla de MeOH (375 mL) y  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (138 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla se removió a TA durante 36 h. La CCF  $R_f$  0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH, 50:1) para dar la Sustancia Intermedia 4 (7,4g, 20%) como un sólido de color amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  2,35(s, 3H), 2,56-2,58 (m, 4H), 3,55-3,57 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).

20

25

Paso 4. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 5.

[0101]



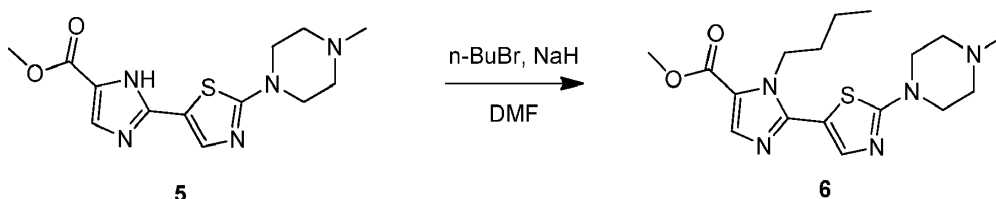
[0102] A una solución de Sustancia Intermedia 4 (6 g, 19 mmol) en MeOH (46 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1,6 mL) se añadió NaOMe (6 g, 0,11 mol) a temperatura ambiente. Después la mezcla se removió a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  durante 12 h. La CCF  $R_f$  0.4 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. Luego la mezcla se ajustó a pH=1 con HCl conc. y se removió durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH=9 con  $\text{NaHCO}_3$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Después la mezcla se concentró para retirar el MeOH y el sólido se recogió y se secó para dar la Sustancia Intermedia 5 (4,6 g, 80 %) como un sólido de color amarillo.

30

Paso 5. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 6.

35

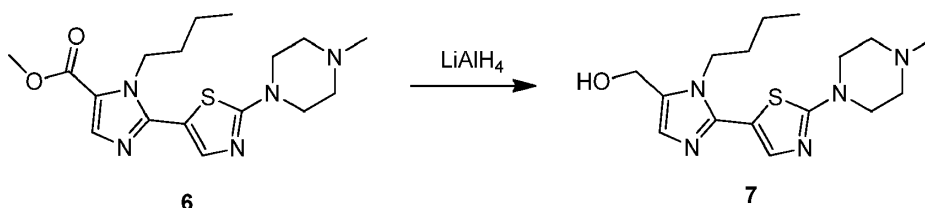
[0103]



**[0104]** A una solución de Sustancia Intermedia 5 (7 g, 22,8 mmol) en DMF (40 mL) se añadió NaH (1,36 g, 34,2 mmol) y n-Bul (4,2 g, 22,8 mmol) a 0 °C. Después la mezcla se removió a TA durante 18 h. La CCF  $R_f$  0.6 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y el residuo se purificó por HPCL preparativa para dar la Sustancia Intermedia 6 (0.3g, 4%) como un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  0,95(t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,38(t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,75(t,  $J = 8,0$  Hz, 3H), 2,36(s, 3H), 2,56-2,60 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H), 3,86(s, 3H), 4,80(m, 4H), 7,52 (m 1H), 7,71 (s, 1H).

Paso 6. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 7.

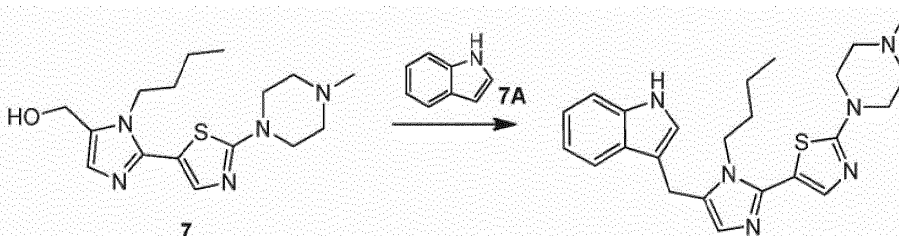
**[0105]**



**[0106]** A una solución de  $\text{LiAlH}_4$  (0,5 g, 13,5 mmol) en THF (5 mL) se añadió la Sustancia Intermedia 6 (0.2 g, 0,55 mmol) en THF (3 mL) gota a gota a 0 °C bajo  $\text{N}_2$ . Después de que se completase la adición, la mezcla de reacción se removió a 25 °C durante 12 h. La CCF  $R_f$  0.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C y se añadió NaOH al 5 % (2 mL) gota a gota. Después la solución se filtró y se concentró para dar la Sustancia Intermedia 7 (0,18 g, 97%) como un sólido de color amarillo, que se utilizó directamente sin purificación.

Paso 7. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 1.

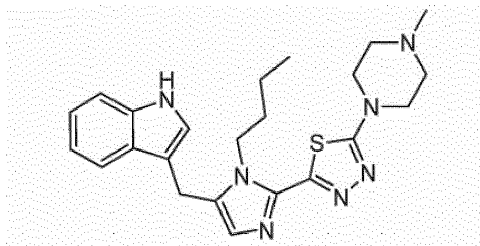
**[0107]**



**[0108]** A una solución de Sustancia Intermedia 7 (0,18 g, 0,54 mmol) y un compuesto 7A (0,13 g, 1 mmol) en DCE (6 mL) se le añadió TFA (0,15 mL). Tras la adición, la mezcla de reacción se removió a 50 °C durante 15 h. La CCF  $R_f$  0.4 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua salada, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 50:1) para dar el compuesto del título (0.07 g, 30%) como un sólido de color amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75-0,79 (m, 3H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,48-2,51 (m, 4H), 3,49-3,51 (m, 4H), 3,82-3,86 (m, 2H), 4,00(s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,04-7,51(m, 5H), 8,19 (s, 1H). MS: ( $\text{M}+1^+$ ): 435,3.

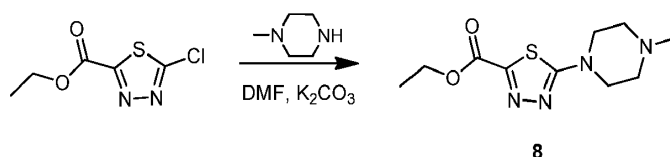
Ejemplo 2: 2-(5-((1H-indol-3-il)metil)-1-butil-1H-imidazol-2-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol. (referencia)

**[0109]**



Paso 1. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 8.

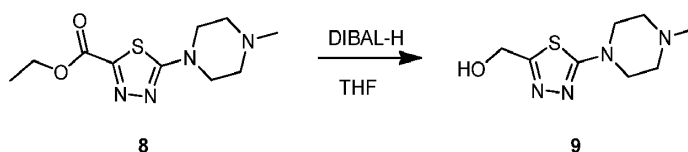
[0110]



[0111] Una solución de 5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (60 g, 0,313 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 g, 0,94 mol) y de metilpiperazina en DMF (300 mL) se removió a 40 °C durante 3h. La CCF R<sub>f</sub> 0,5 (éter de petróleo/EtOAc, 10/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar la Sustancia Intermedia 8 (58,5 g, 73 %) como un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35-1,47 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,47-2,60 (m, 4H), 3,60-3,71 (m, 4H), 4,37-4,47 (m, 2H), 5,30 (s, 1H).

10 Paso 2. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 9.

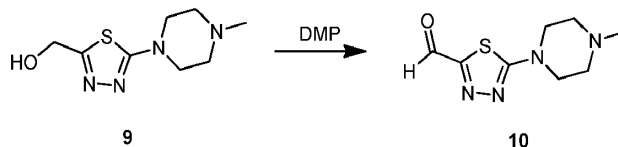
[0112]



[0113] A una solución de Sustancia Intermedia 8 (40 g, 0,156 mol) en THF (400 mL) se añadió gota a gota DIBAL-H (313 mL) a -78 °C, se removió a 0 °C durante 2 h, y se removió a temperatura ambiente durante otras 3 h. La CCF R<sub>f</sub> 0,8 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extinguió con agua (12,5 mL), NaOH al 15 % (12,5 mL) y agua (31,3 mL) sucesivamente. La mezcla se filtró y la filtración se recogió, que se concentró para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar la Sustancia Intermedia 9 (20 g, 60%) como un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 2,33 (s, 3H), 2,51-2,58 (m, 4H), 3,39-3,49 (m, 4H), 3,88 (s, 1H), 4,84 (s, 2H).

20 Paso 3. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 10.

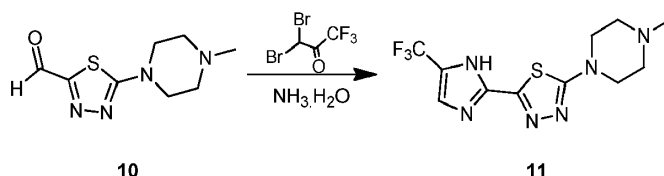
[0114]



[0115] A una solución de Sustancia Intermedia 9 (30 g, 0,14 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL), se añadió periodinano de Dess-Martin (119 g, 0,28 mol) a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta llegar a temperatura ambiente, se removió durante 5 h más. La CCF R<sub>f</sub> 0,4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extinguió con una solución de NaCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua salada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar la Sustancia Intermedia 10 (22,5 g, 76 %) como un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,39-2,44 (s, 3H), 2,64-2,70 (m, 4H), 3,73-3,75 (m, 4H).

Paso 4. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 11.

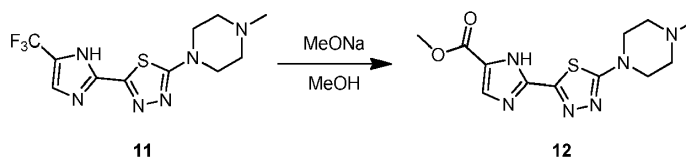
30 [0116]



[0117] A una solución de NaOAc (21,2 g, 0,265 mol) en H<sub>2</sub>O (150 mL) se añadió 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetona (37 g, 0,138 mol) a temperatura ambiente. Después la mezcla se hizo hervir a reflujo durante 30 min. Tras enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se añadió a una solución de Sustancia Intermedia 10 (22,5 g, 0,106 mol) en MeOH (450 mL) y NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O (150 mL) a 0 °C. La mezcla se removió a temperatura ambiente durante 48 h. La CCF R<sub>f</sub> 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 15:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 50:1) para dar la Sustancia Intermedia 11 (7,5 g, 22%) como un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 2,22 (s, 3H), 2,41-2,49 (m, 4H), 3,51-3,53 (m, 4H), 7,92 (s, 1H).

Paso 5. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 12.

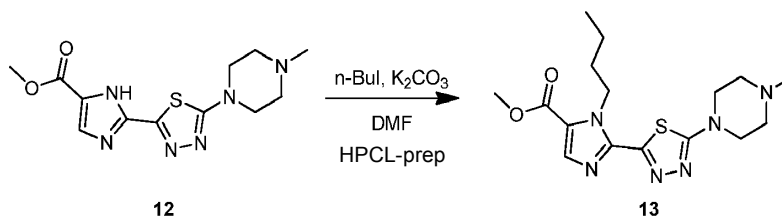
[0118]



- [0119] A una solución de Sustancia Intermedia 11 (16,7 g, 31 mmol) en MeOH (124 mL) y H<sub>2</sub>O (2,8 mL) se añadió NaOMe (6 g, 0,11 mol) a temperatura ambiente. Después la mezcla se removió a 70 °C bajo N<sub>2</sub> durante toda la noche. La CFF R<sub>f</sub> 0,4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10/1) mostró que la reacción se había completado. Luego la mezcla se ajustó a pH=1 con HCl conc. y se removió durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH=9 con una solución de NaHCO<sub>3</sub> a temperatura ambiente. Después la mezcla se concentró para retirar el MeOH y el sólido se recogió, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó para dar la Sustancia Intermedia 12 (8,2 g, 82 %) como un sólido de color amarillo.
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 2,2 (s, 3H), 2,42-2,44 (m, 4H), 3,43-3,49 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 7,76 (s, 1H).

Paso 6. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 13.

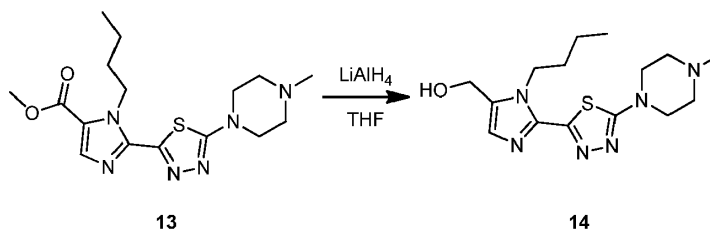
[0120]



- [0121] A una solución de Sustancia Intermedia 12 (7,7 g, 25 mmol) en DMF (80 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,14 g, 0,03 mol) y n-Bul (5,52 g, 30 mmol), se removió a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF R<sub>f</sub> 0,3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y el residuo se purificó con HPCL preparativa para dar la Sustancia Intermedia 13 (0,65 g, 15%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81-0,88 (m, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,43-2,50 (m, 4H), 3,56-3,62 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,84-4,88 (m, 2H), 7,69 (s 1H).

Paso 7. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 14.

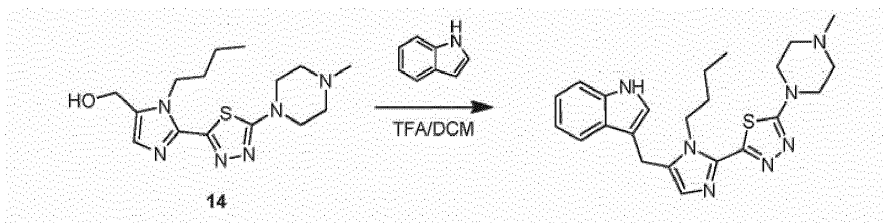
[0122]



- [0123] A una solución de LiAlH<sub>4</sub> (274 mg, 7,2 mmol) en THF (30 mL), la Sustancia Intermedia 13 (1,3 g, 3,6 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. Después de la adición, la mezcla de reacción se mezcló a 25 °C durante 3 h. La CFF R<sub>f</sub> 0,6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extinguió con agua (0,3 mL), NaOH al 15 % (0,3 mL) y agua (0,9 mL) sucesivamente. La mezcla se filtró y la filtración se concentró para dar una Sustancia Intermedia 14 (1,0 g, 83 %) como un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 0,94-0,95 (m, 3H), 1,37-0,44 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,59-2,61 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 4H), 4,51-4,55 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,04 (s 1H).

Paso 8. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 2.

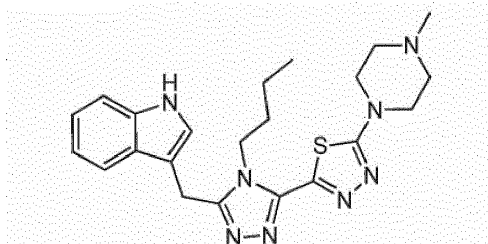
[0124]



**[0125]** A una Sustancia Intermedia 14 (1,0 g, 3,0 mmol) e indol (702 mg, 6,0 mmol) en DCE (20 mL) se añadió TFA (1,0 mL). Tras la adición, la mezcla de reacción se removió a 80 °C durante toda la noche. La CCF R<sub>f</sub> 0,4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua salada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó con HPCL preparativa para dar el compuesto del título (240 mg, 18 %) como un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 0,75-0,79 (m, 3H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,46-1,48 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,16 (s, 4H), 3,76 (s, 4H), 4,14 (s, 2H), 4,34-4,38 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS: (M+1<sup>+</sup>): 436,3.

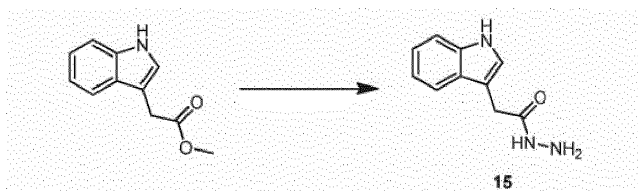
Ejemplos 3: 2-(5-((1H-indol-3-il)metil)-4-butil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol. (referencia)

**[0126]**



Paso 1. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 15.

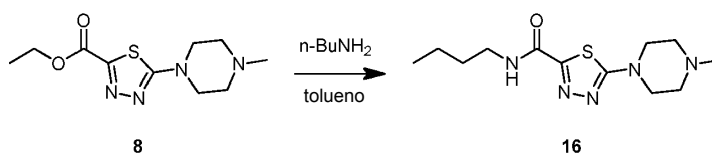
**[0127]**



**[0128]** Una solución de 2-(1H-indol-3-il)acetato de metilo (20,0 g, 0,106 mol), y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (12,5 g, 0,53 mol) in MeOH (200 mL) se removió a 60 °C durante toda la noche. La CFF R<sub>f</sub> 0,5 (éter de petróleo/EtOAc, 4/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al residuo para recristalizar el producto. La mezcla se filtró y la torta de filtración se secó al vacío a 50 °C para dar la Sustancia Intermedia 15 (20 g, 100%) como un sólido de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 3,61 (s, 2H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,32-7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Paso 2. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 16

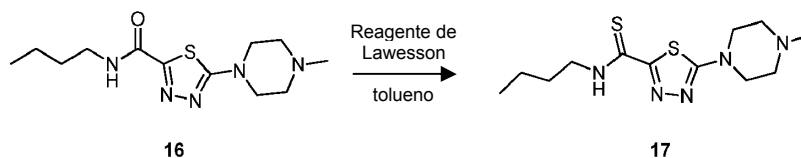
**[0129]**



**[0130]** Una solución de la Sustancia Intermedia 8 (4,5 g, 17,6 mmol) y n-BuNH<sub>2</sub> (5,14 g, 70,32 mmol) en tolueno se removió a 160 °C en un tubo sellado durante 4 h. La CCF, R<sub>f</sub> 0,6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 15:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a 60 °C al vacío para dar la Sustancia Intermedia 16 (4,2 g, 84 %) como un sólido de color amarillo, que se utilizaría para el siguiente paso sin una mayor purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91-0,95 (m, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 2,34-2,36 (s, 3H), 2,52-2,53 (m, 4H), 3,39-3,44 (m, 2H), 3,60-3,73 (m, 4H), 7,06 (s, 1H).

Paso 3. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 17.

**[0131]**

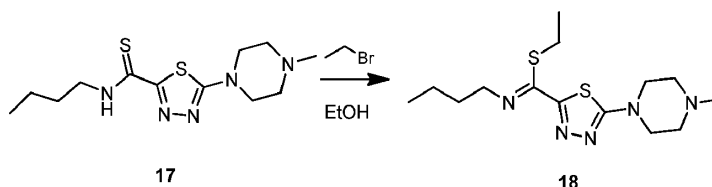


**[0132]** Una solución de la Sustancia Intermedia 16 (16,8 g, 0,059 mmol) y reactivo de Lawesson (21,7 g, 0,059 mmol) en tolueno (170 mL) se removió a 110 °C durante 12 h. La CCF, R<sub>f</sub> 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1) mostró que la reacción se había completado. Después la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase

orgánica se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$ , agua salada, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100:1) para dar la Sustancia Intermedia 17 (15,2 g, 86%) como un sólido de color amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,82-0,92 (m, 3H), 1,33-1,42 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,54 (s, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 2H), 6,73 (s, 1H).

- 5 Paso 4. Procedimiento general para la preparación de la Sustancia Intermedia 18.

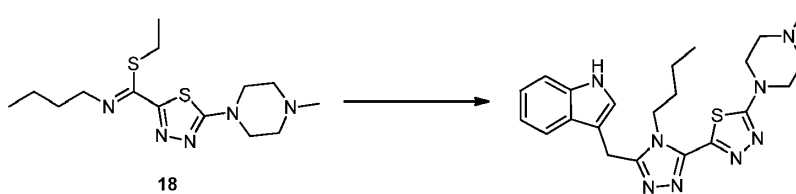
[0133]



[0134] A una solución de EtONa (2,4 g, 8,0 mmol) en EtOH (64 mL), se añadió Sustancia Intermedia 17, y bromuro de etilo. La mezcla se removió a 50 °C durante toda la noche. El análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. Después la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua, agua salada, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar la Sustancia Intermedia 18 (2,1 g, 81 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  0,92-0,95 (m, 3H), 1,24-1,27 (m, 3H), 1,40-1,41 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,50-2,52 (m, 4H), 3,43-3,44 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 6H).

- 15 Paso 5. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 3.

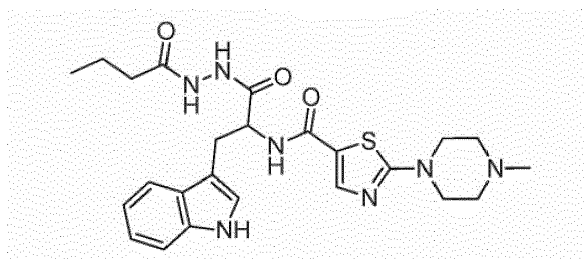
[0135]



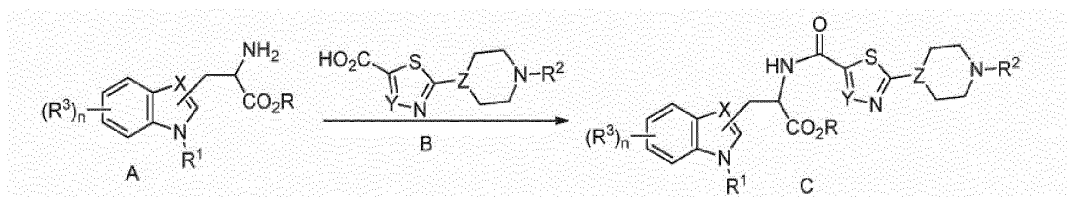
- [0136] Una solución de Sustancia Intermedia 18 (2,1 g, 1,94 mmol), y Sustancia Intermedia 15 (3,5 g, 1,94 mmol) en *n*-BuOH (20 mL) se removió a 120 °C durante 5 h. La CCF, Rf 0,6 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 50:1) para dar el producto en bruto. Después el producto en bruto se purificó con HPCL preparativa para dar el compuesto del título (169 mg, 6 %) como un sólido de color amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  0,58-0,62 (m, 3H), 1,06-1,07 (m, 2H), 1,11-1,19 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,56-2,58 (m, 4H), 3,55-3,57 (m, 4H), 4,20-4,23 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H). MS: ( $\text{M}+1^+$ ): 437,3.

Ejemplos 4: *N*-(1-(2-bitirilhidrazinil)-3-(1*H*-indol-3-il)-1-oxopropan-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida. (referencia)

[0137]



- 30 [0138] El compuesto del título puede prepararse según el siguiente esquema.

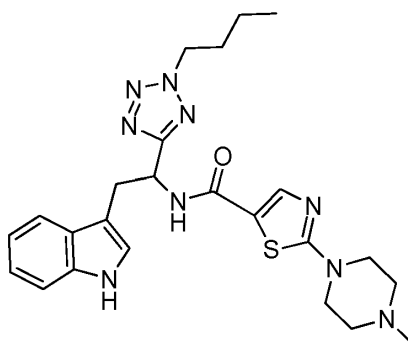


Los compuestos A están disponibles en el mercado, por ejemplo, el triptófano y derivados de triptófano sustituidos. El grupo ácido de los compuestos A, en el que R es H, puede estar protegido como un éster u otro

- equivalente del ácido carboxílico. El acoplamiento de aminas A con ácidos arilos B bajo condiciones de acoplamiento de amidas produce amidas C. Los ácidos arilos B pueden obtenerse utilizando métodos análogos a los descritos anteriormente para la sustancia Intermedia 8 y métodos de hidrólisis de ésteres adecuados conocidos en la técnica. Algunos métodos adicionales para preparar sustancias intermedias en la síntesis de
- 5 compuestos de la Fórmula (I) se describen en el documento WO2011/084642. La fracción de  $-CO_2R$  en un compuesto C puede volver a convertirse en un grupo ácido, y acoplarse con una hidracida de acil alquilo $C_{1-6}$  bajo condiciones de acoplamiento de amidas para formar el Ejemplo 4.

Ejemplo 5: N-(1-(2-butil-2H-tetrazol-5-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida.

[0139]

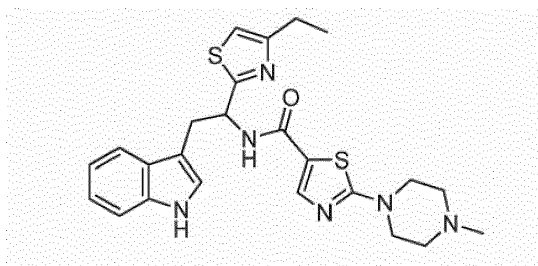


10

- [0140] Los compuestos del Ejemplo 5 y de los Ejemplos 6, 9, y 11-12 (véanse a continuación) pueden prepararse como se muestra en el Ejemplo 4, pero convirtiendo luego el ácido del compuesto C en la fracción del heteroarilo sustituido con alquilo $C_{1-6}$  deseada utilizando métodos de ciclización conocidos por un experto en la materia. Algunos métodos para formar dichos grupos de heteroarilos se describen en Streitweiser, Jr., A. et al.,
- 15 Introduction to Organic Chemistry, 3ª ed., 1985, Capítulo 31; Joule, J.A. et al., Heterocyclic Chemistry, 3ª ed., 1995; Bartlett, R.K. et al., J. Chem. Soc. Soc., C. 1967, 1664; Wadsworth, H.J. et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 1280; Finnegan, W.G. et al., J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 3908; Goddard, C.J. J. Het. Chem. 1991, 28, 17-28; Clapp, L.B., "1,2,4-Oxadiazoles," en Advances in Heterocyclic Chemistry, vol. 20, 1976, 65. En los Ejemplos 1-3 se muestran métodos de ciclización adicionales. Algunos métodos representativos incluyen la ciclización de
- 20 Robinson-Gabriel o la síntesis de Hantzsch para formar un oxazol, la reacción de un éster con una oxima o hidrazona para formar 1,2-azoles, la reacción de un nitrilo bajo condiciones de Pinner para formar un triazol, o con  $NaN_3$  para formar un tetrazol, o con hidroxilamina seguida de un cloruro de ácido para formar un oxadiazol. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 4 puede ser sometido a reacción con una amina adecuada y ciclizado para formar un triazol.

- 25 Ejemplo 6: N-(1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

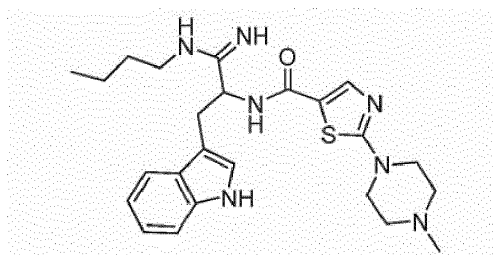
[0141]



[0142] Véase la descripción para el Ejemplo 5.

- 30 Ejemplo 7: N-(1-(butilamino)-1-imino-3-(1H-indol-3-il)propan-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida.  
(referencia)

[0143]

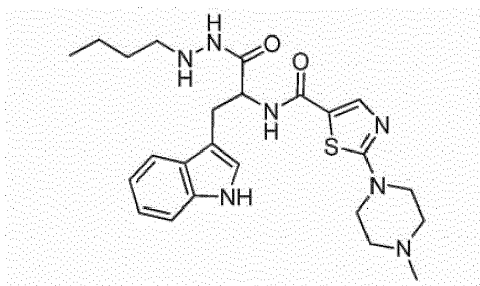




**[0144]** El Ejemplo 7 puede prepararse como se muestra en el Ejemplo 4, pero sometiendo a reacción el ácido resultante con alquilo<sub>C1-6</sub>NH<sub>2</sub>, seguido de NH<sub>3</sub>, para formar la amidina del Ejemplo 7.

Ejemplo 8: N-(1-(2-butilhidrazinil)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida.  
(referencia)

5 **[0145]**

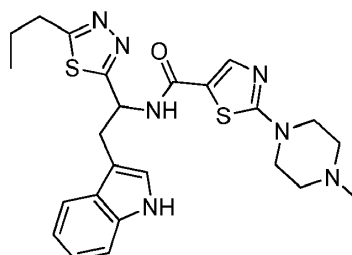


**[0146]** El Ejemplo 8 puede prepararse según el esquema mostrado en el Ejemplo 4, pero sometiendo a reacción el ácido C o su análogo de éster con una alquil<sub>C1-6</sub>hidrazina bajo condiciones de acoplamiento de amida. Por ejemplo, el compuesto puede prepararse utilizando métodos análogos a aquellos descritos para la preparación de la Sustancia Intermedia 15.

10

Ejemplo 9: N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida;

**[0147]**

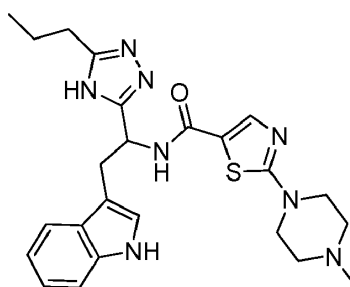


**[0148]** Véase la descripción para el Ejemplo 5.

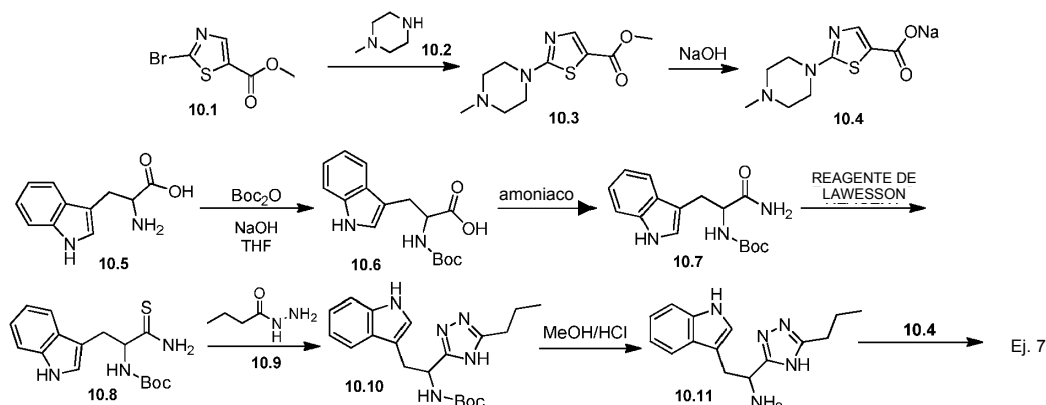
15

Ejemplo 10: N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida.

**[0149]**



## Esquema General:



**[0150]** Paso 1. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 10.3. Una mezcla de compuesto 10.1 (2,2 g, 10,0 mol), de compuesto 10.2 (1,1 g, 11,0 mol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 24,9 mmol) en MeCN (70 mL) se removió a 80 °C durante 24 h. La CCF, R<sub>f</sub> 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL), y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La fase orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto 10.3 (2,5 g, >100 %) como un sólido de color marrón. RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 2,34 (s, 3H), 2,51 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 7,87 (s, 1H).

**[0151]** Paso 2. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 10.4. A una mezcla de compuesto 10.3 (2,0 g, 8,3 mmol) en THF (20 mL) se añadió una solución de NaOH (1,33 g, 33,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (40 mL). La mezcla se removió durante 24 h a 80 °C. La CCF R<sub>f</sub> 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se concentró para retirar el THF y se extrajo con n-BuOH. La fase orgánica se secó, y se concentró para dar el compuesto 10.4 (1,88 g, 66,7 %) como un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz MeOD) δ 2,36 (s, 3H), 2,53-2,56 (m, 4H), 3,49-3,52 (m, 4H), 7,55 (s, 1H).

**[0152]** Paso 3. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 10.6. A una solución de NaOH (2,2 g, 55,0 mmol) en H<sub>2</sub>O (54 mL) se añadió el compuesto 10.5 (10,0 g, 49,0 mmol) y 1,4-dioxano (36 mL). Después se añadió Boc<sub>2</sub>O (10,7 g, 49,1 mmol) gota a gota a la mezcla y la mezcla resultante se removió a temperatura ambiente durante 24 h. La CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó a pH 6.0 con ácido cítrico sólido y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La fase orgánica se secó y se concentró para dar un aceite incoloro. El residuo se lavó con éter de petróleo (100 mL) y se filtró. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el compuesto 10.6 (14,8 g, 99,0%) como un sólido de color blanco.

**[0153]** Paso 4. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 10.7. A una solución de compuesto 10.6 (14,8 g, 48,7 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente se añadió CDI (9,5 g, 58,4 mmol), la mezcla resultante se removió durante 30 min a temperatura ambiente. Después se añadió amoniac a la mezcla, que se mezcló a temperatura ambiente durante 24 h. La CCF R<sub>f</sub> 0,4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La fase orgánica se lavó con agua salada (100 mL x 3), se secó, y se concentró para dar el compuesto 10.7 (15,8 g, >100 %) como un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz DMSO) δ 1,31 (s, 7H), 2,93-2,96 (m, 1H), 3,08-3,13 (m, 1H), 4,07-4,21 (m, 2H), 6,63-6,65(d, J = 8 Hz, 1H), 6,95- 6,99 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,03-7,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,14(s, 1H), 7,32-7,33 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,60-7,62(d, J = 8 Hz, 1H), 10,78 (s, 1H).

**[0154]** Paso 5. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 10.8. Una mezcla del compuesto 10.7 (15,8 g, 52,1 mmol) en THF (160 mL) se trató con reagente de Lawesson (26,3 g, 25,2 mmol). La mezcla se removió durante 5 h a 80 °C. La CCF R<sub>f</sub> 0,6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para retirar el THF, y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (200 mL \* 3). La fase orgánica se concentró, se purificó por una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 1:0-10:1) para dar un producto en bruto 10.8 (14,0 g, 84 %) como un sólido de color amarillo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

**[0155]** Paso 6. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 10.10. A una solución de compuesto 10.8 (1,0 g, 3,1 mmol) y compuesto 10.9 (0,32 g, 3,1 mmol) en n-BuOH (10 mL) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 9,4 mmol), y la mezcla resultante se selló y se calentó en el microondas a 85 °C durante 3 h. La CCF R<sub>f</sub> 0,6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (60 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 1:0-10:1) para dar el compuesto 10.10 (3,1 g, 24,4 %, combinado con otras 10 tandas) como un sólido de color naranja. RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz DMSO) δ 0,83-0,88 (m, 3H), 1,32 (s, 7H), 1,63-1,65 (d, J = 8 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 3,24-3,25(d, J = 4 Hz, 1H), 5,06-5,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,64-5,65

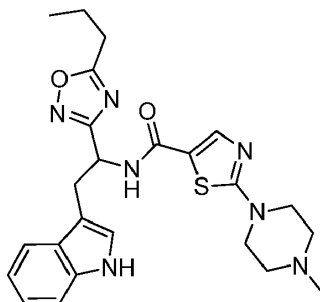
(d, J = 4 Hz, 1H), 6,90-6,94(t, J = 16 Hz, 1H), 7,00-7,04 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,14-7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31-7,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

**[0156]** Paso 7. Procedimiento general para la preparación del compuesto 10.11. Una solución de compuesto 10.10 (2,0 g, 5,4 mmol) en MeOH/HCl (10 mL) se removió durante 2 h a temperatura ambiente. La CCF R<sub>f</sub> 0,4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se ajustó a pH 12 con una solución de NaOH (2 M), y se extrajo con EtOAc (30 mL x 5). La fase orgánica se secó y se concentró para dar un compuesto 10.11 (1,0 g, 68,5 %) como un sólido de color naranja. RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz DMSO) δ 0,86-0,90 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,63-1,72 (m, 2H), 2,59-2,63 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,25-3,30(m, 1H), 4,30-4,33 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94-6,98(t, J = 8 Hz, 1H), 7,04-7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,39-7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H).

**[0157]** Paso 8. Procedimiento general para la preparación del Ejemplo 10. A una mezcla de compuesto 10.11 (0,5 g, 1,86 mmol) en solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y THF (2 mL) se añadió compuesto 10.4 (0,69 g, 2,79 mmol). Después se añadió PyBOP (1,16 g, 2,23 mmol) y DIPEA (0,96 g, 7,44 mmol) a la mezcla, que se mezcló durante 24 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La CCF R<sub>f</sub> 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 3). Las fases orgánicas concentradas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa (Shimadzu LC-8A prep-HPLC; Columna: Luna(2) C18, 250x50 mm i.d. 10μ; Fase móvil: A por H<sub>2</sub>O (0,09 % TFA) y B por CH<sub>3</sub>CN; Gradiente: B % = 5 % a 30 % en 23 min; Caudal: 80 mL/min; Longitud de onda: 220 y 254 nm; 0,6 g por inyección) para dar Ejemplo 10 (249 mg, 28 %) como un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H: (400 MHz DMSO) δ 0,95-0,99 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,72-1,82 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,44(s, 4H), 2,66-2,70 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,39-3,50(m, 6H), 5,60-5,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,99-7,11 (m, 3H), 7,21-7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,41-7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H); MS: (M+1<sup>+</sup>): 479,3; HPLC: 98,23%.

Ejemplo 11: N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida.

**[0158]**

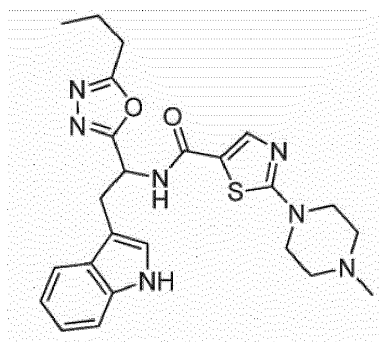


25

**[0159]** Véase la descripción para el Ejemplo 5.

Ejemplo 12: N-(2-(1H-indol-3-il)-1-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida.

**[0160]**



30 **[0161]** Véase la descripción para el Ejemplo 5.

Ejemplo 12: Ensayo *in vitro* sin células y en células

**[0162]** Ensayo sin células Se incubó α-sinucleína recombinante (10 μM) a 37 °C durante 16 h y luego a 56 °C durante 6 h con la mezcla de ensayo. Se llevan a cabo experimentos de control con compuestos inactivos que no reconocen la α-sinucleína, con β- y γ-sinucleína y una molécula de α-sinucleína mutante. Tras la incubación, la mezcla se extiende en un gel de SDS-PAGE, seguido de una prueba de inmunoblot con anticuerpos de α-sinucleína. El estudio analiza la habilidad de las mezclas de ensayo para inhibir la agregación de α-sinucleína en los oligómeros.

35

Ensayos en células

**[0163]**

1. Agregación. Una línea celular infectada con lentivirus (LV) que manifiesta  $\alpha$ -sinucleína (de tipo salvaje) o un vector vacío (de control) se expone a la mezcla de ensayo a una serie de concentraciones, como 0,01-10  $\mu$ M, durante 24 h. Las células se analizan para ver la agregación de  $\alpha$ -sinucleína por inmunoblot y microscopía confocal. Por inmunoblot, comparado a los controles, las células neuronales infectadas con LV- $\alpha$ -sinucleína muestran altos niveles de monómero de SYN (14 kDa) además de los oligómeros compatibles con dímeros, trímeros y tetrámeros en las fracciones solubles e insolubles. Tras el tratamiento con mezcla de ensayo, se mide la reducción en los niveles de agregados en varias fracciones. El tratamiento con un vehículo o un compuesto inactivo de control no tiene efecto en los niveles de  $\alpha$ -sinucleína. De manera similar, por microscopía confocal, en comparación con el vector vacío de control-LV, las células neuronales infectadas con LV- $\alpha$ -sinucleína muestran altos niveles de acumulación de  $\alpha$ -sinucleína (similar a lo que se observa en los cerebros de ratones transgénicos con SYN y pacientes con EP). Tras el tratamiento con mezclas de ensayo, se mide la reducción en el nivel de agregados en los cuerpos celulares de la neurona y las neuritas.
2. Actividad/Integridad Neuronal. Los agregados tóxicos de la  $\alpha$ -sinucleína alteran la integridad de las membranas celulares. El efecto perturbador de la  $\alpha$ -sinucleína y la habilidad de las mezclas de ensayo para revertir la alteración mediada por  $\alpha$ -sinucleína de las membranas celulares se midió utilizando calceína. La calceína es un marcador fluorescente que se retiene en las células sanas pero que no se retiene en células con una integridad celular disminuida. Para comprobar los efectos en la actividad neuronal, las células se infectan con LV- $\alpha$ -sinucleína durante 24 h, se tratan con mezcla de ensayo en una serie de concentraciones, por ejemplo, 0,01-10  $\mu$ M, durante 24 h en medios libres de suero, llenas de Fluo-4 o calceína, y analizado por FLIPR para determinar los niveles de  $Ca^{2+}$  y de calceína. En comparación con el vector vacío de control-LV, las células neuronales infectadas con LV- $\alpha$ -sinucleína mostraron en un 25-30 % niveles más altos de  $Ca^{2+}$ . Las mezclas de ensayo se evalúan para observar la habilidad de restituir las concentraciones de  $Ca^{2+}$  a las de las células que no están infectadas con LV- $\alpha$ -sinucleína. El tratamiento con un vehículo o con otro compuesto inactivo de control no tiene ningún efecto en los niveles de  $Ca^{2+}$ . En comparación con el vector vacío de control-LV, las células neuronales infectadas con LV- $\alpha$ -sinucleína mostraron una disminución del 50 % en la retención de calceína en el citoplasma. Las mezclas de ensayo se evalúan, de una manera dependiente de la concentración, por su habilidad para revertir el efecto de la  $\alpha$ -sinucleína en los niveles de calceína. El tratamiento con un vehículo o con compuestos inactivos de control no puede restablecer los niveles de calceína.
- 30 En la siguiente tabla se presentan los datos de los compuestos analizados en el ensayo de calceína de la integridad de la membrana:

Ej.	Porcentaje de inversión de la alteración de la integridad de la célula mediada por $\alpha$ -sinucleína
5	110
6	137
7	189
8	135
9	187
10	115

(c) Supervivencia Neuronal. Para examinar los efectos de las mezclas de ensayo en la supervivencia neuronal, se lleva a cabo un ensayo de MTT para la viabilidad celular. Las mezclas de ensayo se evalúan para observar los efectos tóxicos en dosis que oscilan, por ejemplo, entre 0,01 y 10  $\mu$ M.

35 **Ejemplo 13 Análisis in vivo**

- [0164]** La eficacia *in vivo* de las mezclas de ensayo se analiza en ratones transgénicos (tg) con  $\alpha$ -sinucleína. Los ratones se analizan de manera conductual, neuropatológica y bioquímica para observar la agregación de  $\alpha$ -sinucleína y la neurodegeneración. La sangre y el LCR se analizan para observar los niveles de  $\alpha$ -sinucleína y la mezcla de ensayo a través de una espectrometría de masas y una RMN. Se utiliza un modelo de ratón transgénico para la EP que sobreexpresa la  $\alpha$ -sinucleína humana de tipo salvaje bajo el promotor de Thy1 en un fondo de C57B16/DBA mezclado (Rockenstein E, Mallory M, Hashimoto M, Song D, Shults CW, Lang I, Masliah E (2002) Differential neuropathological alterations in transgenic mice expressing alpha-synuclein from the platelet-derived growth factor and Thy-1 promoters. J Neurosci Res., 68(5): 568-78) (conocidos como ratones tg de Línea 61). Este ratón transgénico desarrolla una pérdida motora progresiva similar a la de la EP e índices neuropatológicos (incluidos agregados de alfa-sinucleína y un descenso en los marcadores sinápticos) desde los 3 meses de edad (Fleming SM, Salcedo J, Fernagut PO, Rockenstein E, Masliah E, Levine MS, Chesselet MF (2004) Early and progressive sensorimotor anomalies in mice overexpressing wild-type human alpha-synuclein. J Neurosci., 24(42):9434-40). En consecuencia, los tratamientos comienzan en animales a los 3 meses de edad y

se evalúan los comportamientos motores (actividad locomotora y una prueba de rendimiento en una barra circular, además de medidas neuropatológicas y bioquímicas para la agregación de  $\alpha$ -sinucleína y la neurodegeneración) tras 3 meses de tratamiento, a los 6 meses de edad.

5 **[0165]** Administración del compuesto: Las mezclas de ensayo se disuelven en una solución vehículo y se administran a un volumen de 0,1 cc por 10 gramos de peso corporal. Los animales reciben diariamente de lunes a viernes una inyección intraperitoneal de 10 mg/kg de la mezcla de ensayo durante 90 días. Las evaluaciones de comportamiento se llevan a cabo al empezar o alrededor del día 80 del tratamiento.

10 **[0166]** Actividad locomotriz del aparato y procedimiento de análisis: Los datos de la actividad locomotriz se recogen durante cuatro días consecutivos mediante la utilización de un sistema Kinder SmartFrame Cage Rack Station (Kinder Scientific, Poway, CA) para monitorear la actividad. La estrategia de control de la actividad locomotriz consiste en cuatro sesiones (de 15 minutos cada una) durante cuatro días consecutivos. Durante cada día de pruebas, se coloca cada animal individual en la cámara de pruebas y luego la recogida de datos comienza de inmediato. Los datos se procesan e importan a MS Excel para su posterior análisis y creación de gráficas utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Las medidas dependientes para la actividad locomotriz espontánea analizada para cada animal incluye crianzas de investigación, la distancias total recorrida, % del tiempo que han pasado en la periferia, % del tiempo que han pasado en el centro, y la tigmotaxia. Se obtiene la media del grupo para cada medida y se analiza mediante un ANOVA bidireccional con el genotipo y el grupo de tratamiento como factores entre sujetos. En el supuesto de que hubiese muchos efectos o interacciones, se hacen comparaciones *post hoc* mediante la utilización del test de comparaciones múltiples de Bonferroni. El criterio para la significación estadística es  $p < 0,05$ .

25 **[0167]** Aparato de barra circular y procedimiento de análisis: Los datos de la barra circular se recogen utilizando un aparato hecho a medida que consiste en 2 barras extraíbles de plástico acetal Delrin® (de 3 y de 1 cm de diámetro) en una estructura acrílica lisa elevada de 17,5 a 22,5 cm sobre un banco de pruebas. Cada animal se analiza consecutivamente en tres pruebas en cada barra de 1 metro A (3 cm) y D (1 cm) con un pequeño descanso entre cada prueba. Mediante la utilización de un contador manual, cada resbalón evidente más allá de la línea marcada se cuenta por el experimentador. Además, se anota la distancia recorrida hacia delante (analizada utilizando secciones de 10 cm marcadas en un lado de la barra y a las que luego se le asigna una puntuación) y la latencia a caer (máx. 60 seg) para cada animal. La prueba termina cuando el animal se cae de la barra, llega al tiempo máximo permitido (60 segundos), o atraviesa por completo la distancia. Los datos en bruto se anotan a mano y luego se introducen en MS Excel para su posterior análisis y creación de gráficas utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Las medidas dependientes para la eficacia de las barras de cada diámetro comprende: # de resbalones, la distancia recorrida hacia delante, y la latencia a caer. Estas medidas se determinan para cada animal y se presentan como la media  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Se obtiene la media del grupo para cada medida y se analiza mediante un ANOVA bidireccional con el genotipo y el grupo de tratamiento como factores entre sujetos. En el supuesto de que hubiese muchos efectos o interacciones, se hacen comparaciones *post hoc* mediante la utilización del test de comparaciones múltiples de Bonferroni. El criterio para la significación estadística es  $p < 0,05$ .

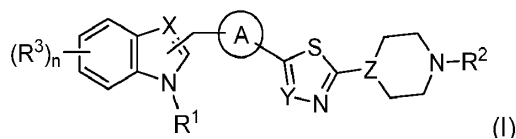
40 **[0168]** Neuropatología: Después de que se completen las evaluaciones del comportamiento y el tratamiento, se llevan a cabo los métodos de recogida de tejidos, proceso y formación de imágenes como se ha descrito previamente (Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, Sagara, Sisk A, Mucke L (2000) Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 287:1265-1269). Rápidamente, los cerebros y los tejidos periféricos se retiran y se dividen de manera sagital. El hemisferio derecho se fija por inmersión en PFA al 4% (pH 7.4) en tampón fosfato a 4 °C durante 48 h para un análisis neuropatológico, mientras que el hemisferio izquierdo se congela inmediatamente y se guarda a -70 °C para un posterior análisis de ARN y proteínas. Los hemisferios fijados se dividen en secciones coronarias de 40  $\mu$ M utilizando un vibrátomo. Las secciones se dejan flotar y se incuban durante toda la noche a 4 °C con anticuerpos primarios. Para confirmar la especificidad de los anticuerpos primarios, se llevan a cabo experimentos de control en los que las secciones se incuban durante toda la noche en ausencia del anticuerpo primario (eliminado), suero preinmune, o un anticuerpo primario preabsorbido durante 48 h con un exceso de 20 veces del péptido correspondiente. Los estudios de inmunomarcaje de alfa-sinucleína se llevan a cabo utilizando anticuerpos anti-alfa-sinucleína de conejo policlonales (1:1000; Millipore, Temecula, CA) con estudios de oligómeros llevados a cabo siguiendo la digestión de la proteinasa K. Los estudios de inmunomarcaje de los marcadores relevantes para la neurodegeneración utilizan anticuerpos (Millipore, Temecula, CA) contra los anticuerpos NeuN (1:1000, ABN78), MAP2 (1:40, AB5622), sinaptofisina (1:100, MAB5258) y GFAP (1:500, AB5804). La formación de imágenes y el análisis se lleva a cabo en secciones en código oculto de ratones transgénicos y no transgénicos, tal y como lo describen previamente Masliah y sus compañeros (Masliah *et al.*, 2000).

60 **[0169]** Análisis ex vivo de la proteína por electrotransferencia: El procesamiento de las fracciones citosólica (soluble) y de la membrana (insoluble) de los tejidos homogeneizados de los cerebros de los ratones se lleva a cabo como se describe previamente (Hashimoto M, Rockenstein E, Mante M, Mallory M, Masliah E (2001) beta-Synuclein inhibits alpha-synuclein aggregation: a possible role as an anti-parkinsonian factor. *Neuron*, 32(2):213-23) para un análisis con SDS-PAGE. Rápidamente, para cada fracción, se cargan 20  $\mu$ g por hilera utilizando

geles de Bis-Tris al 4-12 % (Invitrogen, Carlsbad, CA). A la electroforesis sobre las membranas con PDGF (Millipore, Temecula, CA) le sigue: (1) bloqueo, (2) incubación con anticuerpos primarios; (3) incubación con anticuerpos secundarios (4) visualización por ECL (PerkinElmer, Wellseley, MA); (4) formación de imágenes y análisis utilizando un sistema de formación de imágenes por gel VersaDoc (Bio-Rad, Hercules, CA) con análisis gráficos y estadísticos llevados a cabo utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de una Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 donde:

X, Y, y Z son cada uno independientemente CH o N;

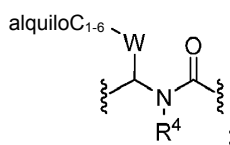
R<sup>1</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;

R<sup>2</sup> es H, alquiloC<sub>1-6</sub>, o cicloalquiloC<sub>3-7</sub>;

cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, hidroxi, alcoxiC<sub>1-4</sub>, ciano, amino o -CF<sub>3</sub>;

10 n es 0, 1 o 2; y

Una fracción es:



donde:

W es un anillo heteroarílico de 5 miembros; y

R<sup>4</sup> es H o alquiloC<sub>1-6</sub>.

15

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde X es CH.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde Y es CH.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde Y es N.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Z es CH.

20

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Z es N.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R<sup>1</sup> es H o metilo.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>2</sup> es H o metilo.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde n es 0 o 1.

25

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde W es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

25

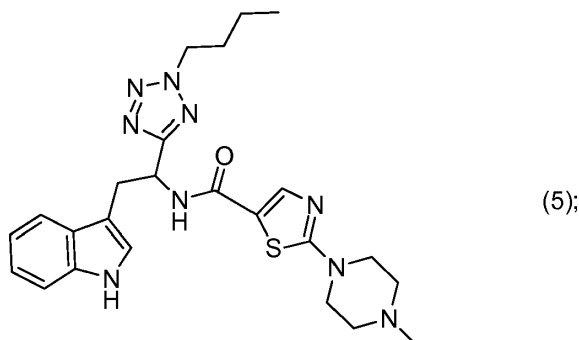
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo.

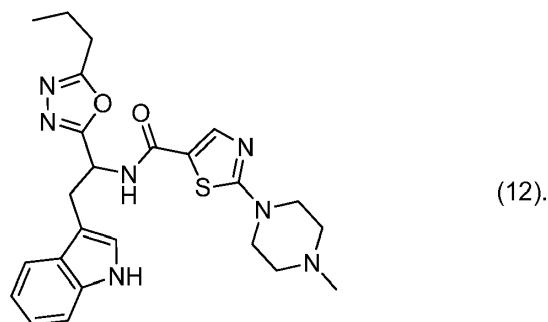
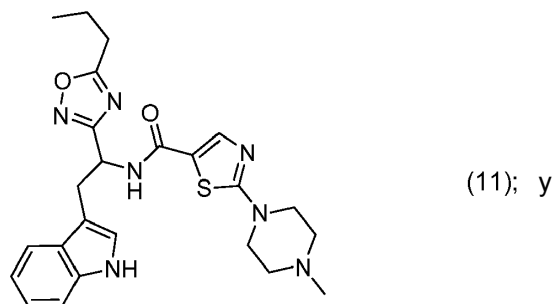
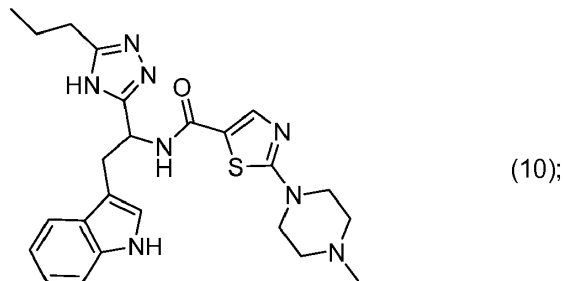
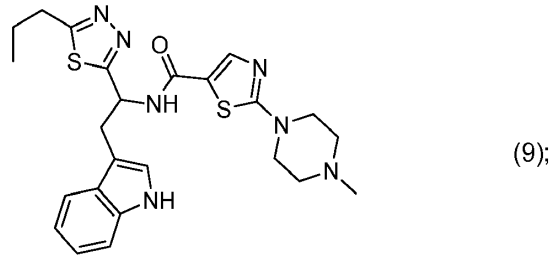
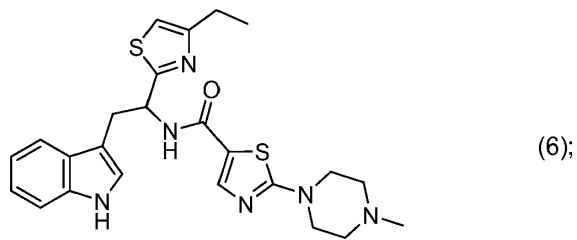
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde W es tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, u oxadiazolilo, y el alquiloC<sub>1-6</sub> unido es metilo, etilo, propilo, o butilo.

30

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R<sup>4</sup> es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado de entre los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





5

**15.** Una composición farmacéutica, que comprende:

- (a) al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **16.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su utilización como medicamento.

**17.** Un compuesto para su utilización según la reivindicación 16, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy, demencia por EP, atrofia multisistémica, o Esclerosis lateral amiotrófica.