

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 304**

21 Número de solicitud: 201830841

51 Int. Cl.:

**C07D 277/80** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**24.08.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**24.02.2020**

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTIFICAS (100.0%)  
C/ SERRANO 117  
28006 MADRID ES**

72 Inventor/es:

**MARTINEZ GIL, Ana;  
GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen;  
ZALDIVAR DIAZ DE BONILLA, Josefa y  
BENITEZ FERNANDEZ, Rocio**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **Compuestos inhibidores de LRRK2 y su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

57 Resumen:

Compuestos inhibidores de LRRK2 y su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención se refiere a una serie de compuestos con un núcleo estructural de benzotiazol-benzamida que presentan capacidad de inhibir la enzima LRRK2, por lo que la invención también se refiere al uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en las que esta enzima está implicada, tales como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 744 304 A1

## DESCRIPCIÓN

### Compuestos inhibidores de LRRK2 y su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

5

La presente invención se refiere a una serie de compuestos con un núcleo estructural de benzotiazol-benzamida que presentan capacidad de inhibir la enzima LRRK2 y por tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en las que esta enzima está implicada, tales como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de

10

Alzheimer.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

El aumento de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas debido al aumento de la esperanza de vida en la sociedad actual ha provocado que la búsqueda de tratamientos de estas enfermedades sea una prioridad. Una característica común en las personas afectadas por alguna de estas patologías es la progresiva pérdida de neuronas en regiones específicas del sistema nervioso y el consecuente deterioro de las funciones cognitivas y motoras. Considerando la etiología todavía desconocida y la ausencia de

20

tratamientos efectivos, es necesario el descubrimiento de dianas terapéuticamente eficaces.

25

Es ampliamente conocido que en ciertas patologías del SNC la proteína tau hiperfosforilada se agrega y forma ovillos neurofibrilares en las neuronas, provocando así la desestructuración de los microtúbulos. Sin embargo, el mecanismo que conduce a esta situación todavía no es totalmente conocido. Las posibles kinasas implicadas en este proceso son dianas habituales en algunos tratamientos propuestos, como por ejemplo la Dyrk1A, para la que se han descrito inhibidores que son potenciales fármacos para el tratamiento de las denominadas tauopatías (WO2015/118026).

30

LRRK2 es una proteína especialmente grande que se ha clasificado como miembro de la superfamilia ROCO (*Ras-like GTPase*). El papel fisiológico de LRRK2 todavía no está bien determinado y se desconocen muchos de sus sustratos, pero se ha convertido en una diana interesante para enfermedades neurodegenerativas, especialmente la

35

enfermedad de Parkinson. Adicionalmente, se considera que LRRK2 puede estar

relacionada con otras patologías en las que la proteína tau está afectada, así como con la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo, las disfunciones sinápticas y mitocondriales y la neurogénesis en adultos a través de la vía de señalización de Wnt.

5 LRRK2 se encuentra abundantemente expresada en microglía además de en neuronas, habiéndose demostrado que es un modulador positivo de la inflamación en microglia murina y que las mutaciones en LRRK2 pueden alterar el microentorno cerebral favoreciendo la neuroinflamación. Por tanto, puede relacionarse con diversas enfermedades neurodegenerativas que cursan con neuroinflamación como, por  
10 ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, ejerciendo sus inhibidores un papel neuroprotector al disminuir la respuesta inflamatoria. Además, LRRK2 aumenta la actividad de la enzima GSK-3 y por tanto, se promueve la hiperfosforilación de la proteína TAU y otras proteínas patológicas como TDP-43. Esta conocida relación permite establecer qué compuestos que inhiben  
15 la actividad de LRRK2 disminuirán indirectamente la fosforilación de tau y TDP-43, por lo que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de las tautopatías como por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, etc., y enfermedades asociadas a TDP-43 como esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, enfermedad de  
20 Alzheimer, entre otras.

Teniendo en cuenta el interés de LRRK2 como diana terapéutica para enfermedades neurodegenerativas, se han descrito diversos inhibidores de esta enzima que serían potenciales tratamientos (como por ejemplo en WO2013/139882 y WO2011/141756).  
25 Sin embargo, la mayoría de estos compuestos presentan la dificultad de no atravesar la barrera hematoencefálica o ser poco selectivos frente a otras proteínas quinasas, lo que supone un problema en moléculas candidatas a fármacos para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central (SNC).

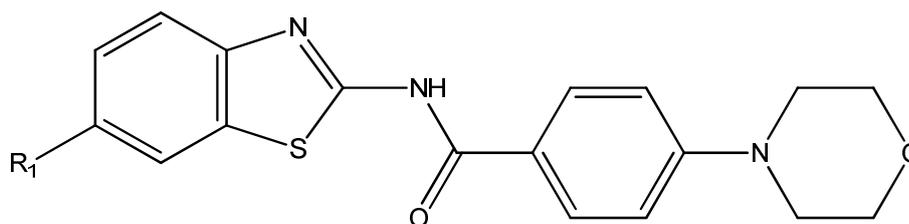
30 De este modo, dado que existe una necesidad de agentes terapéuticos ventajosos, es de vital importancia el diseño y síntesis de moléculas que sean selectivas de la proteína LRRK2, con la capacidad de penetrar en SNC para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

35

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención se basa en una serie de compuestos con un núcleo estructural de benzotiazol-benzamida que presenta de forma característica un sustituyente morfolino, de aquí en adelante compuestos de la invención. Estos factores estructurales los convierte en inhibidores selectivos de la proteína LRRK2, implicada en vías de señalización que se presentan deterioradas en enfermedades neurodegenerativas. Además, los compuestos de la presente invención presentan la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica (BBB) como se demostrará a continuación en los ejemplos aportados.

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

15

donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización preferida del compuesto (I), R<sub>1</sub> es H.

20 En otra realización preferida del compuesto (I), R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización más preferida del compuesto (I), R<sub>1</sub> se selecciona de entre metilo o isopropilo.

En otra realización preferida del compuesto (I), R<sub>1</sub> se selecciona de entre F, Cl o Br.

25 En otra realización preferida del compuesto (I), R<sub>1</sub> es un -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización más preferida del compuesto (I), R<sub>1</sub> se selecciona de entre -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo.

En otra realización preferida del compuesto (I), R<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>.

30

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la siguiente lista:

- N-(benzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- 5     • N-(6-trifluorometilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-metilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-clorobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-fluorobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-etoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- 10    • N-(6-bromobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-propoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-isopropilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida.

En la presente invención, el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a un radical de cadena alifática, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente entre 15  
1 y 4 átomos de carbono como, por ejemplo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -COOH, -COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-alquilo  
20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El término “halógeno” se refiere, en la presente invención, a flúor, bromo, cloro o yodo.

La presente invención también se refiere a isómeros de los compuestos de fórmula (I).  
25 El término isómeros se entiende como compuestos químicos con el mismo número y tipo de átomos como otra especie química, pero con distinta disposición u orientación, y se refiere a isómeros funcionales, isómeros estructurales, tautómeros, isómeros de valencia o estereoisómeros.

30 Otro aspecto de la invención es el compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) que se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa que  
35 puede ser una sinucleinopatía o una tauopatía.

La sinucleína es una proteína presináptica cuyo papel fisiológico es indeterminado y se piensa que está involucrada en procesos de plasticidad sináptica. Abunda en tejido encefálico y los cambios conformacionales y bioquímicos que sufre esta proteína determinan inclusiones citoplasmáticas que caracterizan a diversos trastornos neurodegenerativos entre los que se incluyen enfermedad de Parkinson, demencia de cuerpos de Lewis o atrofia multisistémica, agrupándose bajo el término sinucleinopatías.

El conjunto de enfermedades conocidas como tauopatías deriva del estudio neuropatológico de diferentes enfermedades neurodegenerativas que presentan acúmulos intraneuronales de proteína tau. Entre las tauopatías destacan la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva o el complejo de la degeneración lobar fronto-temporal.

En una realización preferida del uso del compuesto de fórmula (I), la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, parkinsonismo unido al cromosoma 17, demencia argirofílica, parkinsonismo postencefalítico, tauopatía primaria asociada a la edad.

En una realización más preferida del uso del compuesto de fórmula (I), la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

En otra realización más preferida del uso del compuesto de fórmula (I), la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente, y opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, dicha composición farmacéutica además comprende otro principio activo.

Los compuestos de la invención, en su uso terapéutico o formando parte de una composición farmacéutica, pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto

solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

10 Los compuestos de fórmula (I) para uso terapéutico o formando parte de una composición farmacéutica se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una  
15 realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo,  
20 en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas Española y en Estados Unidos.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente  
25 aceptables, solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la  
30 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente  
35 enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la

sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ , están dentro del alcance de esta invención.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende  
10 que sean limitativos de la presente invención.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**FIGs. 1.** Muestran la neuroprotección frente a la hiperfosforilación de tau de los  
15 compuestos de la invención 1-10 inhibidores de LRRK2.

**FIG. 2.** Muestra la correlación linear entre permeabilidad descrita y experimental de diez compuestos comerciales empleando la metodología PAMPA-Barrera hematoencefálica.

### 20 EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

25 Ejemplo 1. Síntesis y caracterización de los compuestos de la invención.

**N-(benzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (1):** 276.0 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.3 mmol), 331.00 mg de EDCI (1.4 mmol), 24.4 mg de DMAP (0.3 mmol) y 335  $\mu\text{L}$  (2.4 mmol) de trietilamina fueron disueltos en diclorometano. Tras una  
30 hora de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-aminobenzotiazol (1.3 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NaCl}$  respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por  
35 cromatografía en columna flash utilizando una mezcla de eluyentes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1)

para obtener un sólido amarillo (72 mg, 16%). Pureza HPLC >95%. EM: m/z 340 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.21 (s, 1 H, NH), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.44 – 7.35 (m, 1 H), 7.35 – 7.27 (m, 1 H), 4.01 - 3.71 (m, 4 H), 3.49 - 3.16 (m, 4 H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO) δ 164.6, 159.1, 154.3, 148.2, 132.2, 129.4, 126.0, 123.7, 121.3, 121.1, 120.7, 113.8, 66.5, 47.4.

**N-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (2):** 230.0 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.1 mmol), 276.6 mg de EDCI (1.4 mmol), 24.43 mg de DMAP (0.2 mmol) y 248 µL (1.7 mmol) de trietilamina fueron disueltos en diclorometano. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-amino-6-metoxibenzotiazol (1.1 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla de eluyentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) para obtener un sólido amarillo (36 mg, 9%). P.f.: 237.6-240.0 °C. Pureza HPLC: 95%. EM: m/z 370 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.93-3.83 (m, 7H), 3.36-3.31 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO) δ 164.8, 156.9, 156.0, 153.8, 142.7, 132.8, 129.8, 120.8, 120.5, 114.80, 113.1, 104.6, 65.8, 55.6, 46.8.

**N-(6-trifluorometilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (3):** 189.9 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (0.9 mmol), 228.53 mg de EDCI (1.2 mmol), 22.41 mg de DMAP (0.2 mmol) y 223 µL (1.5 mmol) de trietilamina fueron disueltos en diclorometano. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-amino-6-trifluorobenzotiazol (0.9 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía por columna automática (Biotage@Isolera One) utilizando una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt para obtener un sólido amarillo (79 mg, 26%). P.f.: 218.5-218.5 °C. Pureza HPLC: 95%. EM: m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.31–3.26 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.8 , 160.8 ,

153.4, 149.4, 131.2, 128.5, 124.9 (d,  $J = 32.5$  Hz), 124.3, 122.1 (d,  $J = 3.4$  Hz), 119.6 (d,  $J = 32.2$  Hz), 118.0 (d,  $J = 4.2$  Hz), 112.7, 65.4, 46.3, 28.6.  $C_{19}H_{16}F_3N_3O_2S$ : Teórico (%) C, 56.01; H, 3.96; N, 10.31; S, 7.87. Hallado C, 56.13; H, 3.98; N, 10.38; S, 7.59.

5 ***N*-(6-metilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (4)**: 252.4 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.2 mmol), 303.5 mg de EDCI (1.58 mmol), 20.06 mg de DMAP (0.2 mmol) y 272  $\mu$ L (1.9 mmol) de trietilamina fueron disueltos en diclorometano. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-amino-6-metilbenzotiazol (1.2 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente  
10 durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones de HCl (0.1M),  $NaHCO_3$  saturado y NaCl saturado respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía por columna automática (Biotage®Isolera One) utilizando una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt para obtener un sólido amarillo (43 mg, 10%).  
15 P. f.: 287.7-288.8 °C. MS (ESI+):  $m/z$  354 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.46 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164.7, 158.5, 154.2, 146.1, 133.7, 132.3, 129.4, 127.5, 121.3, 121.1, 120.3, 113.8, 66.5, 47.5, 21.4.  $C_{19}H_{19}N_3O_2S$ : Teórico (%) C, 64.57; H, 5.42; N,  
20 11.89; S, 9.07. Hallado C, 64.33; H, 5.38; N, 11.85; S, 8.96.

***N*-(6-clorobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (5)**: 224.4 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.1 mmol), 269.89 mg de EDCI (1.4 mmol), 26.4 mg de DMAP (0.2 mmol) y 242  $\mu$ L (1.7 mmol) de trietilamina fueron disueltos en diclorometano. Tras una  
25 hora de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-amino-6-clorobenzotiazol (1.1 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones de HCl (0.1M),  $NaHCO_3$  saturado y NaCl saturado respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida,  
30 y se purifica por cromatografía por columna automática (Biotage®Isolera One) utilizando una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt para obtener un sólido blanco (96 mg, 24%).  
P.f.: 245.4-246.4 °C. Pureza HPLC: 97%. EM:  $m/z$  374 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.25 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.33-  
35 3.30 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164.5, 159.3, 154.4, 146.8, 139.7, 133.5,

129.4, 126.7, 121.5, 121.0, 120.8, 113.7, 66.5, 47.4. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: Teórico (%) C, 57.83; H, 4.31; N, 11.24; S, 8.58. Hallado C, 57.56; H, 4.09; N, 11.43; S, 8.40.

**N-(6-fluorobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (6):** 168.20 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.2 mmol), 296.3 mg de EDCI (1.5 mmol), 29.05 mg de DMAP (0.2 mmol) y 265 µL (1.9 mmol) de trietilamina fueron disueltos en diclorometano. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-amino-6-fluorobenzotiazol (1.2 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones de HCl (0.1M), NaHCO<sub>3</sub> saturado y NaCl saturado respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía por columna automática (Biotage® Isolera One) utilizando una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt para obtener un sólido blanco (79 mg, 19%). P.f.: 228.3-229.3 °C. Pureza HPLC: 98% EM: m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 159.2, 154.4, 147.0, 138.7, 133.6, 129.3, 126.8, 121.6, 121.0, 120.8, 113.8, 66.5, 47.4. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: Teórico (%) C, 60.49; H, 4.51; N, 11.76; S, 8.97. Hallado C, 60.68; H, 4.50; N, 11.55; S, 8.72.

20

**N-(6-etoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (7):** 213.1 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.0 mmol), 256.2 mg de EDCI (1.3 mmol), 25.12 mg de DMAP (0.2 mmol) fueron disueltos en diclorometano. Tras 6 horas de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-amino-6-etoxibenzotiazol (1.0 mmol) y 229 µL de trietilamina (1.9 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones de HCl (0.1M), NaHCO<sub>3</sub> saturado y NaCl saturado respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía por columna automática (Biotage® Isolera One) utilizando una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt para obtener un sólido amarillo (20mg, 5%). P.f.: 222.8-223.8 °C. Pureza HPLC: 95%. EM: m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8,9, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.89-3.69 (m, 4H), 3.38-3.25 (m, 4H), 1.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 157.1, 156.0, 154.2, 142.3, 133.3, 129.3, 121.3, 121.2, 119.7, 115.5, 114.2, 113.8, 106.0, 104.9, 99.5,

35

66.5, 64.1, 64.1, 47.5, 14.8.

**N-(6-bromobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (8):** 180.9 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (0.9 mmol), 217.6 mg de EDCI (1.1 mmol), 21.33 mg de DMAP (0.2 mmol) fueron disueltos en diclorometano. Tras 6 horas de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 200 mg de 2-amino-6-bromobenzotiazol (0.9 mmol) y 195 µL de trietilamina (1.4 mmol). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con disoluciones de HCl (0.1M), NaHCO<sub>3</sub> saturado y NaCl saturado respectivamente. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía por columna automática (Biotage®Isolera One) utilizando una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt para obtener un sólido amarillo (41 mg, 11%). P.f.: 237.5-238.5 °C. Pureza HPLC: 98% EM: m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.89–3.83 (m, 11H), 3.33–3.26 (m, 11H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2, 160.4, 154.8, 147.1, 134.1, 130.0, 129.9, 124.3, 122.1, 121.1, 117.2, 114.1, 66.9, 47.8.

**N-(6-propoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (9):** 248.8 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.2 mmol), 299.00 mg de EDCI (1.6 mmol), 29.3 mg de DMAP (0.2 mmol) fueron disueltos en diclorometano. Tras seis horas de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 250 mg de 2-amino-6-propoxibenzotiazol (1.2 mmol) y 267.6 µL (1.9 mmol) de trietilamina. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con una disolución de HCl (0.1M). A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla de eluyentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) para obtener un sólido amarillo (127 mg, 27%). Pureza HPLC >95% EM: m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 4H), 3.32 – 3.27 (m, 4H), 1.85 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.6, 156.3, 155.2, 153.3, 141.27, 132.2, 128.4, 120.4, 120.3, 114.5, 112.8, 103.9, 69.2, 65.5, 46.5, 21.6, 9.5. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: Teórico (%) C, 63.46; H, 5.83; N, 10.57; S, 8.07. Hallado C, 63.73; H, 5.74, N, 10.09; S, 7.71.

35

**N-(6-isopropilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida (10):** 269.4 mg de ácido 4-morfolinobenzoico (1.3 mmol), 324.00 mg de EDCI (1.7 mmol), 32.00 mg de DMAP (0.3 mmol) fueron disueltos en diclorometano. Tras seis horas de agitación a temperatura ambiente fueron añadidos 250 mg de 2-amino-6-isopropilbenzotiazol (1.3 mmol) y 290.0µL (2.1 mmol) de trietilamina. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. Tras ese tiempo el crudo fue lavado con una disolución de HCl (0.1M). A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida, y se purifica por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla de eluyentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) para obtener un sólido amarillo (218.4mg, 44%). Pureza HPLC>95% EM: m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.35 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 3.33 – 3.25 (m, 4H), 3.03 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.7, 157.7, 153.2, 145.3, 143.9, 131.3, 128.4, 124.0, 120.4, 119.4, 119.1, 117.5, 112.8, 65.5, 46.5, 33.2, 23.3. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: Teórico (%) C, 66.12; H, 6.08; N, 11.00; S, 8.40. Hallado C, 66.09; H, 6.13; N, 10.69; S, 8.54.

### Ejemplo 2. Inhibición de LRRK2 y LRRK2 G2019S

Los compuestos fueron evaluados en LRRK2 y en la forma mutada LRRK2 G2019S. Esta mutación es la más frecuente en las formas familiares de la enfermedad de Parkinson y presenta un aumento significativo de la actividad quinasa. La determinación experimental de la inhibición de ambas enzimas se llevó a cabo utilizando el método Adapta® que es un método de evaluación de actividad quinasa fluorescente que determina ADP de manera muy sensible. La metodología se puede dividir en dos etapas: reacción quinasa y determinación del ADP. En la primera etapa, todos los componentes de la reacción quinasa se añaden en el pocillo y se incuban durante 60 min. Después de la reacción, la solución de detección del ADP que contiene un anticuerpo anti-ADP marcado con europio (Alexa Fluor® 647 labeled ADP tracer) y EDTA, para parar la reacción quinasa, se añaden al pocillo de reacción. El ADP formado en la reacción quinasa en ausencia de inhibidor, desplazará al Alexa Fluor® 647 labeled ADP tracer del anticuerpo disminuyendo la señal de TR-FRET. En presencia del inhibidor, la cantidad de ADP formado es menor, lo que no se modifica la interacción anticuerpo-tracer y por tanto tiene una señal de TR-FRET mayor.

35

El ensayo se realiza en placas de 384 pocillos. Se añade 100 nL de la solución con el compuesto a evaluar en 1% de DMSO, 2.4 µL de solución HEPES, 2.5 µL de solución de ATP, 4.5 µL de solución de sustrato. Los 10 µL de la reacción de quinasa tienen: 75 - 70 ng LRRK2 and 200 µM ERM (LRRKtide) in 25 mM Tris / 7.5 mM HEPES pH 8.2, 5 0.005% BRIJ-35, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EGTA, 0.01% NaN<sub>3</sub> o bien 3 - 12 ng LRRK2 G2019S and 200 µM ERM (LRRKtide) in 25 mM Tris / 7,5 mM HEPES pH 8.2, 0.005% BRIJ-35, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EGTA, 0.01% NaN<sub>3</sub>. Se agita la placa 30 s en placa agitadora, y se centrifuga 1 min en centrifuga a 1000 x g. Se incuba la reacción a temperatura ambiente durante 60 min. Pasado este tiempo, se añade 5 µL de la mezcla de detección, Se agita la placa 30 s en placa agitadora, y se centrifuga 1 min en 10 centrifuga a 1000 x g. Se determina la fluorescencia en un lector de placas y se analizan los datos.

**Tabla 1.** Inhibición de LRRK2 y LRRK2 G2019S de compuestos heterocíclicos

15

Compuesto N.º	LRRK2 IC <sub>50</sub> (µM)	LRRK2 G2019S IC <sub>50</sub> (µM)
1	0.696	0.360
2	0.368	0.108
3	1.060	0.293
4	0.523	0.332
5	0.777	n.d.
6	0.190	0.426
7	0.308	0.158
8	0.474	1.380
9	4.000	1.190
10	1.950	1.170

n.d. no determinado

### **Ejemplo 3. Neuroprotección frente a la hiperfosforilación de tau.**

El potencial neuroprotector de los compuestos se evaluó en un modelo celular de neurodegeneración inducida por ácido okadaico (OA). El OA es un inhibidor de la fosfatasa 1 y 2 y se utiliza habitualmente para inducir hiperfosforilación de tau en líneas celulares diferentes. En este caso se utiliza la línea neuronal humana SH-SY5Y. Las células se cultivan en un medio DMEM suplementado con 10% FBS y 20

1%penicilina/estreptomicina a 37°C y en un incubador con un 5%CO<sub>2</sub>. Las células SH-SY5Y se siembran en una placa de 96-pocillos a una densidad de 60000 células por pocillo durante 48 horas. Después de este tiempo, las células se pre-incuban con los compuestos a estudiar a la concentración de 1, 5 y 10 µM durante 1 hora. Tras este tiempo, se añade el OA a una concentración de 30nM dejando incubar la placa durante 24 horas más. Seguidamente, las células se incubaron con una solución de MTT a 0.5 mg.mL<sup>-1</sup> durante al menos 4 horas a 37°C y 5%CO<sub>2</sub>. Posteriormente, el medio de cultivo se retira y los cristales de formazan unidos a la base de la placa se disuelven con 200 µL de DMSO. Finalmente, la absorbancia UV se midió a 595nm en un lector de placas (Varioskan Flash Microplate reader, Thermo Scientific). Los resultados de neuroprotección mostrados por los compuestos estudiados (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10) se muestran en la figura 1. En todos los casos, el tratamiento de los compuestos previene del daño producido por el ácido okadaico y consecuente hiperfosforilación de la proteína tau. Estos datos indican que los compuestos utilizados probablemente son capaces de disminuir esta fosforilación y aumentan la viabilidad neuronal, es decir protegen a las neuronas en cultivo.

#### **Ejemplo 4. Propiedades físico químicas compatibles con el paso de la barrera hematoencefálica**

Las propiedades físico-químicas de los compuestos sintetizados se determinaron utilizando el módulo LigPrep y la herramienta QikProp ambos del programa Maestro® (Maestro version 11.0.015 release 2016-4, Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016). Con estas herramientas quimioinformáticas se prepararon las estructuras en un medio similar al fisiológico primero; y una vez obtenidas, se calcularon las propiedades físico-químicas. Las propiedades físico-químicas de un compuesto son importantes para alcanzar una eficacia terapéutica ya que condicionan muchos de los procesos de la serie ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por ello, se hizo una predicción de las siguientes características: la predicción de paso en barrera hematoencefálica (QPlogBB), el área de superficie polar (PSA) y el coeficiente de reparto octanol/agua (QPlogP o/w) (tabla 2). Según estos datos, todos los compuestos están dentro de los intervalos adecuados; por tanto, todos ellos poseen buenas características de lipofilia, capacidad de formar puentes de hidrógeno y atraviesan la barrera hematoencefálica.

**Tabla 2.** Propiedades físico químicas calculadas: QPlogBB (coeficiente de reparto cerebro/sangre, intervalo (-3.0 a 1.2)); PSA (área de superficie polar, intervalo (7.0 a 200.0)); QPlogP o/w (coeficiente de reparto de octanol/agua, intervalo (-2.0 a 6.5)).

Compuesto	QPlogBB	PSA	QPLogP o/w
1	-0.156	63.022	3.112
2	-0.235	71.307	2.910
3	0.100	63.025	4.084
4	-0.177	63.023	3.150
5	0.004	63.020	3.599
6	-0.047	63.020	3.345
7	-0.337	70.765	3.635
8	0.014	63.020	3.674
9	-0.420	70.765	3.997
10	-0.265	63.024	4.060

5

**Ejemplo 5. Permeabilidad en el sistema nervioso central (SNC) empleando membranas artificiales paralelas (PAMPA).**

La predicción de la permeabilidad de los diversos compuestos sobre el sistema nervioso central (SNC), paso de la barrera hematoencefálica, fue determinada empleando la metodología de membranas artificiales paralelas (PAMPA) [Di, L.; kerns, E. H.; Fan, K.; McConnell, O. J.; Carter, G. T. "High throughput artificial membrane permeability assay for blood–brain barrier" *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38 (3), 223-232]. Los compuestos comerciales de referencia, el tampón fosfato a pH=7.4 (PBS), Etanol y dodecano fueron obtenidos de las casas comerciales Sigma, Acros organics, Merck, Aldrich y Fluka, respectivamente. El lípido de cerebro porcino (referencia catálogo 141101) fue adquirido en Avanti Polar Lipids. Tanto la placa donadora de 96 pocillos (Multiscreen® IP Sterile Plate membrana PDVF, tamaño de poro 0.45  $\mu$ M, referencia catálogo MAIPS4510) como la placa de 96 pocillos aceptora (Multiscreen®, referencia catálogo MAMCS9610) fueron adquiridas en Millipore. Con el fin de filtrar las muestras se emplearon los filtros de membrana PDVF (30 mm de diámetro, tamaño del poro 0.45  $\mu$ m) de la casa comercial Synta. El equipo empleado para realizar las medidas de absorbancia de ultravioleta en placas de 96 pocillos fue un Thermoscientific Multiskan spectrum.

Se seleccionaron diez compuestos de referencia, cuyo paso de barrera hematoencefálica es conocido, con el fin de validar el experimento. Se tomaron distintas cantidades de los mismos [(3-5 mg de cafeína, enoxacino, hidrocortisona, desipramina, ofloxacino, piroxicam, testosterona), (12 mg de promazina) y 25 mg de verapamilo y atenolol] los cuales fueron disueltos en etanol (1000 µL). Se tomaron 100 microlitros de estas disoluciones y se añadieron 1400 µL de EtOH y 3500 µL de tampón fosfato PBS (pH=7.4) buffer, con el fin de alcanzar una concentración final de EtOH del 30% en la disolución. Se filtraron las disoluciones. Posteriormente, se añadieron 180 µL de una disolución de PBS/EtOH (70/30) a cada pocillo de la placa aceptora. La placa donadora fue impregnada con 4 µL de una disolución del lípido de cerebro porcino disuelto en dodecano (20 mg mL<sup>-1</sup>). Una vez transcurridos 5 minutos, se añadieron 180 µL de disolución de cada compuesto sobre esta placa. De los compuestos a evaluar su penetración en el sistema nervioso central, se tomaron entre 1-2 mg y se disolvieron en 1500 µL de EtOH y 3500 µL de tampón fosfato PBS (pH=7.4) buffer, se filtraron y se añadieron a la placa donadora de 96 pocillos. A continuación, la placa donadora se puso sobre la aceptora formando una especie de “sandwich” y se dejaron incubando durante 2h y 30 min a 25 °C. Los compuestos por transporte pasivo pasan de la placa donadora a través del lípido de cerebro porcino a la placa aceptora. Transcurridas las 2h y 30 min, se retira cuidadosamente la placa donadora. La concentración y absorbancia tanto de los compuestos comerciales como los derivados sintetizados que se evaluaron en las placas aceptoras y donadoras fueron determinadas empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada de 2 a 5 longitudes de onda, en 3 pocillos y en 2 experimentos independientes como mínimo. Los resultados son la media de las medidas [desviación estándar (SD)] de los distintos experimentos realizados. Se utilizaron diez compuestos comerciales de referencia cuya penetración en el sistema nervioso central es conocida, en cada experimento con el fin de validar el método. Se encontró una buena correlación entre los valores de permeabilidad (*Pe*) experimentales y los descritos,  $Pe (exptl) = 1.3711 (bibl) - 1.4509 (R^2 = 0.972)$  (Figura 2). A partir de esta ecuación y siguiendo el patrón descrito en la bibliografía [Crivori, P.; Cruciani, G.; Testa, B. “Predicting Blood-Brain Barrier Permeation from Three-Dimensional Molecular Structure.” *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2204-2216] para la predicción de permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los compuestos se pueden clasificar como permeables al sistema nervioso central (SNC) cuando presentan una permeabilidad  $> 4.03 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ . Los resultados se encuentran recogidos en Tabla 3, donde puede verse cómo algunos de los compuestos evaluados (1, 4, 6) son capaces de atravesar la barrera

hematoencefálica mediante difusión pasiva.

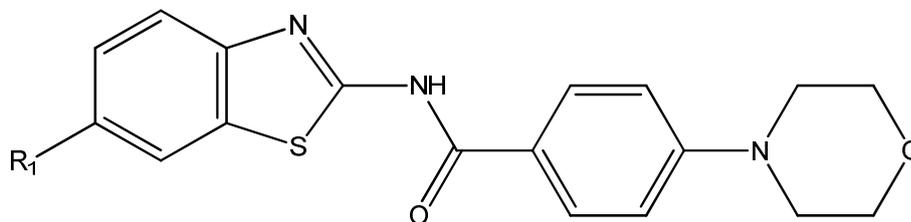
**Tabla 3.-** Permeabilidad ( $Pe \cdot 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ ) en el experimento PAMPA-Barrera hematoencefálica para diez compuestos comerciales, empleados para la validación del experimento, y distintos derivados sintetizados con su correspondiente predicción de penetración en el sistema nervioso central (SNC).

Compuesto	Bibl. <sup>a</sup>	$Pe (10^{-6} \text{ cm s}^{-1})^b$	Predicción
Atenolol	0.8	$1.0 \pm 0.6$	
Cafeína	1.3	$1.0 \pm 0.8$	
Desipramina	12	$12.9 \pm 0.4$	
Enoxacino	0.9	$0.2 \pm 0.2$	
Hidrocortisona	1.9	$0.4 \pm 0.1$	
Ofloxacino	0.8	$0.3 \pm 0.3$	
Piroxicam	2.5	$0.6 \pm 0.2$	
Promazina	8.8	$9.8 \pm 0.5$	
Testosterona	17	$25.0 \pm 0.2$	
Verapamilo	16	$19.3 \pm 0.7$	
1		$13.4 \pm 2.4$	SNC +
4		$19.0 \pm 2.6$	SNC +
5		$3.42 \pm 1.26$	SNC +/-
6		$5.1 \pm 0.1$	SNC +
9		$4.28 \pm 3.45$	SNC +
10		$4.27 \pm 2.7$	SNC +

<sup>a</sup>Referencia Di *et al Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38 (3), 223-232. <sup>b</sup>Media de datos  $\pm$  desviación estándar (SD) de al menos 2 experimentos independientes.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5

donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es H.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
4. Compuesto según la reivindicación 3, donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre metilo o isopropilo.
- 15 5. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre F, Cl o Br.
6. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es un -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
7. Compuesto según la reivindicación 6, donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo.
- 20 8. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>.
9. Compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona de la siguiente lista:
- 25
- N-(benzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
  - N-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
  - N-(6-trifluorometilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
  - N-(6-metilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
  - N-(6-clorobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
  - 30 • N-(6-fluorobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
  - N-(6-etoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
  - N-(6-bromobenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,

- N-(6-propoxibenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida,
- N-(6-isopropilbenzotiazol-2-il)-4-morfolinobenzamida.

5 10. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.

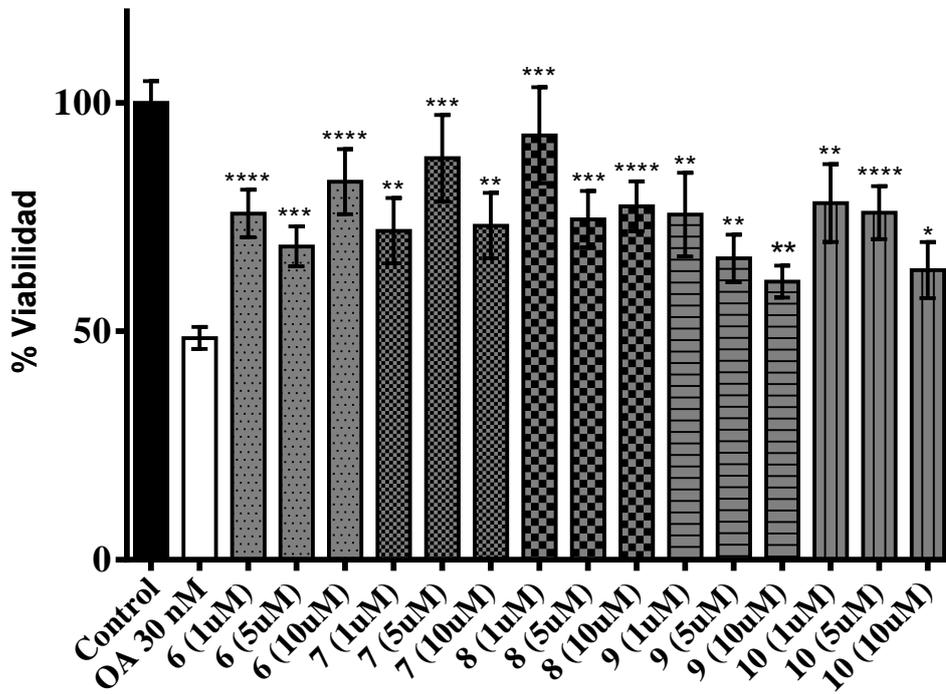
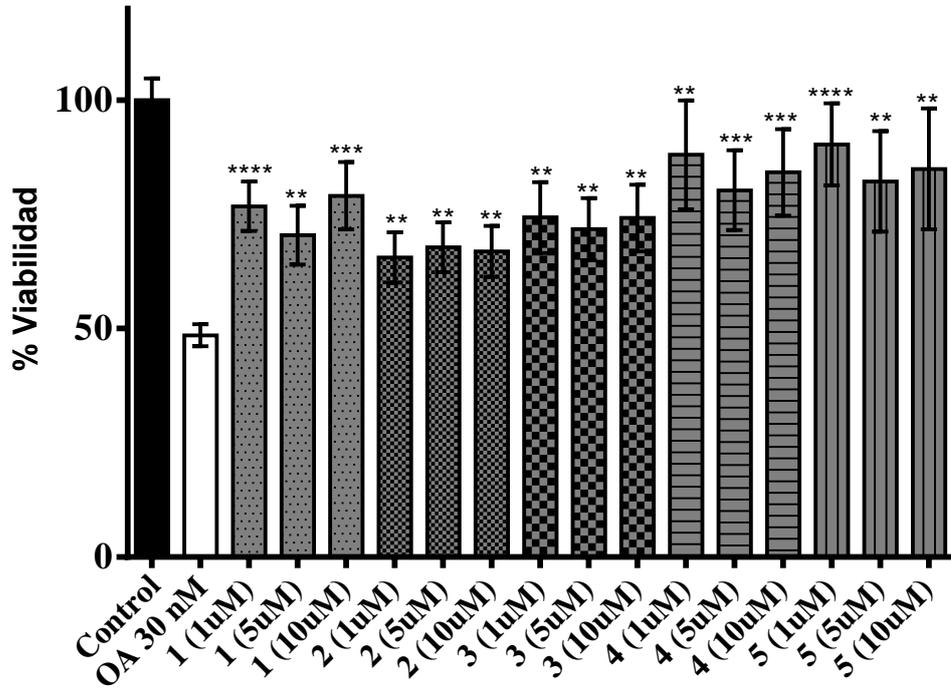
10 11. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa que se selecciona de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, parkinsonismo unido al cromosoma 17, demencia argirofílica, parkinsonismo postencefálico y tauopatía primaria asociada a la edad.

15 12. Compuesto para uso según la reivindicación 11, donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

13. Compuesto para uso según la reivindicación 11, donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

20 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

25 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14 que además comprende otro principio activo.



FIGs. 1

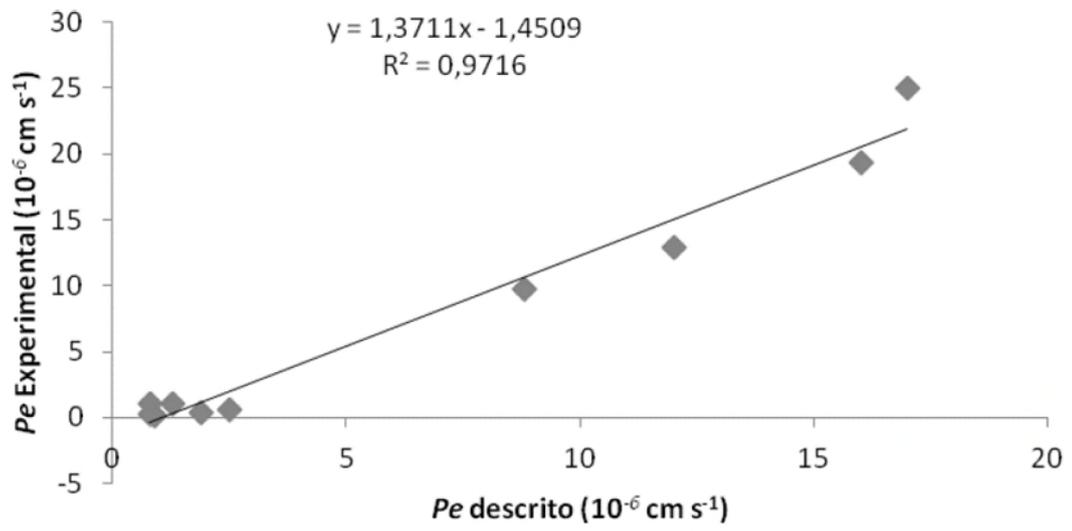


FIG. 2



②① N.º solicitud: 201830841

②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.08.2018

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2015/118026 A1 (LYTIX BIOPHARMA) 13/08/2015, reivindicaciones, ejemplos, página 26	1-15
A	WO 2010/077068 A2 (KOREA INST SCI & TECH) 08/07/2010, reivindicaciones 1-8	1-15
A	WO 2006/038039 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE ANGELETTI) 13/04/2006, página 16, compuesto método B	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
19.02.2019

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/2

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D277/80** (2006.01)

**A61K31/428** (2006.01)

**A61P25/28** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS, REGISTRY