

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 474**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2017 PCT/US2017/067047**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18118791**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2017 E 17884336 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2023 EP 3558950**

54 Título: **Nuevas quinazolinonas que inhiben la formación de oligómeros de tau y su modo de uso**

30 Prioridad:

20.12.2016 US 201662436826 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2023

73 Titular/es:

**OLIGOMERIX, INC. (100.0%)
2 Westchester Park Drive Suite 208
White Plains, NY 10604, US**

72 Inventor/es:

**DAVIDOWITZ, ELIOT, J.;
MOE, JAMES, G.;
REITZ, ALLEN, B.;
BIAN, HAIYAN;
GLUCHOWSKI, CHARLES;
HENDRIX, JAMES;
YEHASKEL, ALBERT, S.;
MCDONNELL, MARK, E. y
LOUGHRAN, MARIE H.**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

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

ES 2 953 474 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

Nuevas quinazolinonas que inhiben la formación de oligómeros de tau y su modo de uso

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas quinazolinonas útiles como inhibidores de la formación de oligómeros de tau, útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y afecciones relacionadas. La divulgación también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, a los procesos para la preparación de dichos compuestos, a los intermedios utilizados en la preparación de dichos compuestos y a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. La invención se refiere además al uso de dichos compuestos, sales de dichos compuestos y dichas composiciones en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y afecciones relacionadas.

15 Antecedentes de la invención

Existe una gran y creciente necesidad insatisfecha de fármacos modificadores de la enfermedad para la enfermedad de Alzheimer (AD). La prevalencia de la AD está aumentando en todo el mundo debido a los cambios demográficos resultantes del envejecimiento de la población, y el final de la AD salvaría unas 500.000 vidas al año. Es la enfermedad más costosa en los EE. UU. con una carga financiera de más de 259 mil millones de dólares en costos directos en 2017, que se estima que aumentarán a 1,1 billones de dólares por año para 2050. Las mujeres tienen muchas más probabilidades de desarrollar AD y de soportar la carga del cuidado (Alzheimer's Association, Facts and Figures 2017). En consecuencia, el objetivo principal del Proyecto Nacional de Alzheimer es prevenir y tratar eficazmente la AD para 2025. Hasta la fecha, la mayor parte de la actividad de desarrollo de fármacos en la última etapa de la enfermedad de Alzheimer se ha centrado en la hipótesis de tomar como diana la cascada amiloide. La premisa principal de esta hipótesis es que son las acumulaciones patológicas de amiloide- β , un fragmento peptídico de una proteína de membrana llamada proteína precursora de amiloide, las que actúan como la causa raíz de la AD e inician su patogénesis. Los datos recientes no respaldan este mecanismo. Dado que todos los programas de desarrollo de fármacos de Fase 3 hasta la fecha basados en la hipótesis amiloide no han logrado cumplir sus puntos finales clínicos, existe una clara necesidad de enfoques alternativos para el desarrollo de agentes terapéuticos para la AD. (Giacobini y Gold, *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9:677; Li y Götz J. *Nat Rev Drug Discov.* 2017, 16:863).

Un enfoque alternativo para tratar la AD se centra en desarrollar agentes terapéuticos modificadores de la enfermedad (DMT) que inhiben la autoasociación de tau en oligómeros y agregados de tau más grandes. Los ovillos neurofibrilares son características patológicas asociadas con la AD y las tauopatías relacionadas, pero su papel como causantes de la neurodegeneración es cuestionable. Véase, Gerson y Kaye, *Front Neurol.* 2013, 17, 93. Múltiples estudios han mostrado que los oligómeros de tau, no las fibrillas ni los ovillos, están estrechamente correlacionados con la pérdida neuronal y el deterioro de la memoria. Véase: Patterson et al., *J. Biol Chem.* 2011, 286, 23063 y Lasagna-Reeves et al., *FASEB J.* 2012, 26, 1946. Significativamente, Oligomerix ha mostrado que los oligómeros de tau provocan la interrupción de la señalización neuronal e inhiben la formación de la memoria en ratones. La formación de la memoria se vio afectada tras la administración de tau oligomérico en el hipocampo, áreas del cerebro implicadas en la formación de la memoria a corto plazo. Pero un tratamiento similar con el monómero de tau (tau que no se autoasociaba) no tuvo efecto. Este deterioro de la memoria también se encontró utilizando oligómeros formados a partir de tau purificada a partir de muestras de cerebro humano con AD usando un método que conservaba las modificaciones de tau asociadas con la AD. Se mostró que estos oligómeros extracelulares de tau interrumpieron los mecanismos específicos de la memoria implicados en la regulación génica. Véase, Moe, et al., *Alzheimer's & Dementia* 2010, S277 y Fà, et al., *Sci. Rep.* 2016, 6, 19393. Estudios posteriores han corroborado nuestros hallazgos que muestran que los oligómeros de tau causaban deterioro de la formación de la memoria e inducían disfunción sináptica y mitocondrial en ratones de tipo salvaje (Lasagna-Reeves, et al., *Mol Neurodegener.* 2011, 6, 39), y en un modelo de ratón que reproduce la propagación de la patología tau en la AD (Polydoro et al., *Acta Neuropathol.* 2014, 127, 257). Oligomerix también descubrió, en colaboración con el laboratorio del Dr. Michael Sierks en la Universidad Estatal de Arizona, que formas específicas de oligómeros de tau son tóxicas cuando se aplican a neuronas cultivadas, mientras que el monómero de tau no era tóxico a las mismas concentraciones. Véase, Tian et al., *Int J Cell Biol.*, 2013, 2013. La diana del oligómero de tau para el desarrollo de agentes terapéuticos ha sido validada en htau mediante tratamiento con curcumina (Ma et al., *J Biol Chem.* 2013, 288, 4056) y mediante un enfoque inmunoterapéutico pasivo dirigido a los oligómeros de tau (Castillo-Carranza et al., *J Alzheimers Dis.* 2014, 40 Supl 1, S97).

El patrón de propagación de la patología tau en la AD es muy consistente y, por lo tanto, puede usarse para estadificar la enfermedad (Alafuzoff et al., *Brain Pathol.* 2008, 18, 484). La observación de que la patología de tau progresa hacia regiones del cerebro conectadas sinápticamente condujo a la hipótesis de que tau puede transmitir su propia patología de una neurona enferma a una sana. Estudios recientes muestran que los agregados de tau y específicamente los oligómeros de tau aislados del cerebro con AD pueden actuar como moldes para el mal plegamiento y la agregación de tau nativa, lo que genera la propagación de las formas tóxicas de la proteína. Véase, Funk et al., *J Biol Chem.* 2015, 290, 21652 y Mirbaha et al., *J Biol Chem.* 2015, 290, 14893. Estos estudios,

tomados en conjunto, sugieren fuertemente que tomar los oligómeros de tau como diana debería mejorar el aprendizaje y la memoria e inhibir la progresión de la enfermedad en la AD, las tauopatías relacionadas y las enfermedades neurodegenerativas. Los enfoques inmunoterapéuticos dirigidos a la tau agregada extracelular están en desarrollo clínico para la AD y otras tauopatías (West et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2017, 4:236). Sin embargo, un enfoque de molécula pequeña sería más económico en vista del curso crónico de la enfermedad y la diferencia de costos entre las infusiones de anticuerpos y un fármaco disponible por vía oral. Además, los fármacos de molécula pequeña pueden cruzar más fácilmente la membrana plasmática y, por lo tanto, pueden dirigirse directamente a la autoasociación intracelular de tau.

- 5
- 10 Actualmente, no existen DMT para la AD y los fármacos modificadores de los síntomas disponibles comercialmente no son muy efectivos. Sin embargo, se están utilizando varias estrategias para desarrollar fármacos dirigidos a tau, incluidos mecanismos de hiperfosforilación, agregación fibrilar, aclaramiento de agregados de tau por macroautofagia, inhibidores de HSP90 y enfoques inmunoterapéuticos (Gruninger, *Neuropathology and applied neurobiology* 2015, 41, 81; Boutajangout et al., *Gerontology* 2014, 381; Moe, et al., *Alzheimer's & Dementia* 2012, P458). Sin embargo, no existen terapias clínicamente aprobadas disponibles para la inhibición de la formación de oligómeros de tau o útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y afecciones relacionadas.

20 Existe una necesidad sentida desde hace mucho tiempo de nuevas terapias que inhiban la formación de oligómeros de tau que sean útiles para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (AD) y que modifiquen la enfermedad. La presente invención aborda la necesidad de inhibir la formación de oligómeros de tau que son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD). La presente invención también aborda la necesidad sentida desde hace mucho tiempo de nuevos tratamientos y medios para prevenir enfermedades causadas por o asociadas con agregados basados en tau tales como complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos.

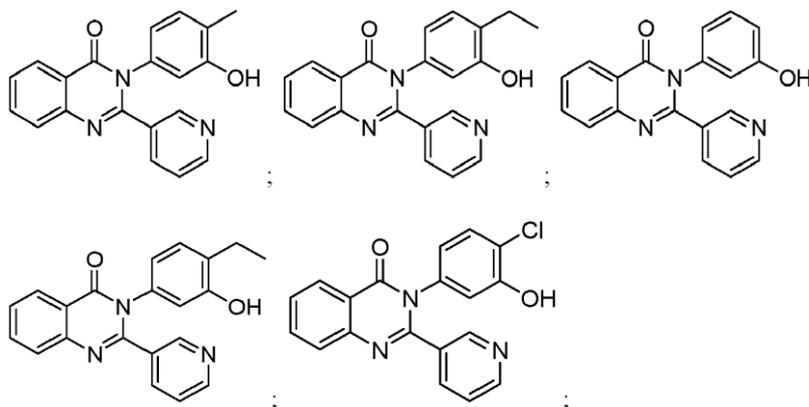
35 US8455687B2 se refiere al uso de compuestos de bis y tris-dihidroarilo, así como sulfonamidas, heteroarilos, tricicloalquilo y sus análogos y sales farmacéuticamente aceptables, para modular la agregación de tau y aliviar las tauopatías.

40 Susan M. Westaway et al divulgan "Cell Penetrant Inhibitors of the KDM4 and KDM5 Families of Histone Lysine Demethylases. 2. Pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one Derivatives" en *Journal of Medicinal Chemistry*, US, (20160115), vol. 59, no. 4, doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01538, ISSN 0022-2623, páginas 1370 - 1387.

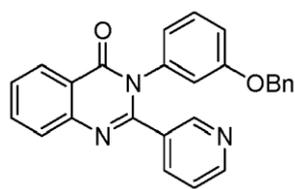
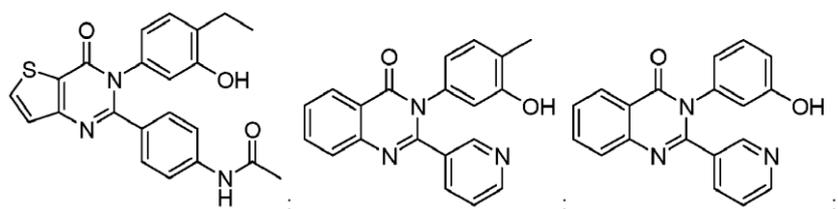
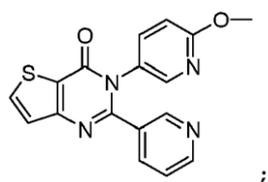
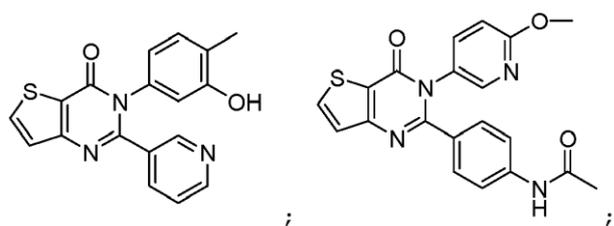
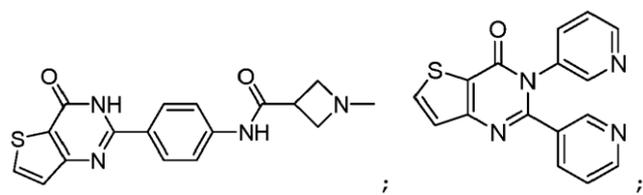
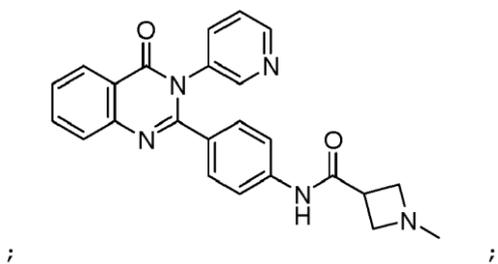
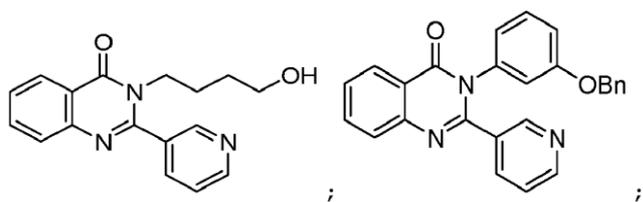
45 Crespo M I et al divulgan "Design, Synthesis, and Biological Activities of New Thieno[3,2-d]pyrimidines as Selective Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors" en *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, US, (19980101), vol. 41, doi:10.1021/JM981012M, ISSN 0022-2623, páginas 4021 - 4035.

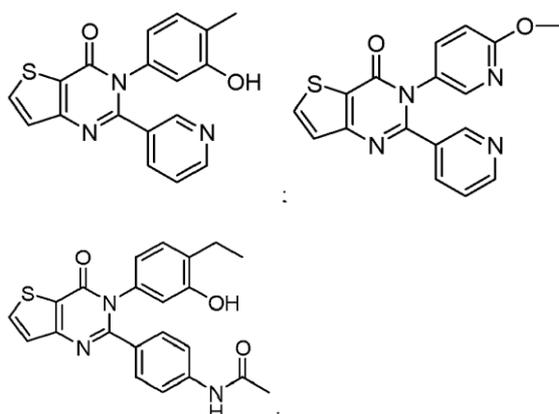
45 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos seleccionados de las siguientes estructuras:



50





5 incluidos enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de uno o más compuestos según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

La presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad efectiva de un compuesto o composición según la presente invención.

15

20

25

30

35

La presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos, en donde dicho uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40

45

La presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos, y enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau. Dicho uso comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica según la presente invención.

50

La presente invención se refiere además a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al

5 cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos, y enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau, en donde dicho uso comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención una composición que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones asociadas con la formación de oligómeros de tau. Dicho uso comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad efectiva de un compuesto o composición según la presente invención.

15 La presente invención se refiere además a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones asociadas con la formación de oligómeros de tau, en donde dicho uso comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención, una composición que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos según la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición según la presente invención y otro compuesto conocido por ser clínicamente relevante para la enfermedad de Alzheimer, como Donepezilo (Aricept®), Galantamina (Razadyne®), Memantina (Namenda®), Rivastigmina (Exelon®) Donepezilo/Memantina (Namzaric®), AC-1204 (triglicérido caprílico), ACI-35, AD-4833/TOMM40, aducanumab (BIIB037), ALZ-801, ANAVEX 2-73/donepezilo, AVN-101, AVN-322, AVP-786, AVP-923, AZD3293, azeliragon (TTP488), BAN2401, BI 409306, bisnorcimserina, briostatina-1, CAD106, CPC-201, crenezumab, E2609, ELND005, enceniclina, gantenerumab, GC021109, idalopirdina, Immunoglobulina, JNJ-54861911, LMTX, Lu-AF20513, LY3002813 (mAb N3pG-Aβ), MEDI1814, agonista de mGlu2, MK-7622, MK-8931, MSDC-0160, NIC-515, PF-05212377, PF-06648671, Posiphen® (R-fenserina), PTI-80, RG1577, RG7345, rilapladib, RVT-101, RVX208, SAR228810, sGC 1061 (nometiazol), solanezumab, SUVN-502, SUVN-G3031, T-817MA, T3D-959, TPI 287 (abeotaxano), UB-311, y VX-745.

45 La presente invención se refiere además a los compuestos de la invención para su uso en el diagnóstico de enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau usando sondas de imagenología de la tecnología de emisión de positrones (PET) o de tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT). Las enfermedades que incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o composición PET o SPECT según la presente invención y escanear al paciente con un sistema de imagenología (PET) o SPECT.

60 La presente invención divulga además un proceso para preparar los inhibidores de la formación de oligómeros de tau de la presente invención.

Estos y otros objetos, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones usados en la presente memoria son en peso, a menos que se especifique otra cosa. Todas las temperaturas están en grados Celsius (° C) a menos que se especifique otra cosa.

65

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1: La actividad in vivo del compuesto TO-0582 (ejemplo 21) se logró con significancia estadística para la reducción de agregados de tau insolubles en los cerebros de ratones htau tratados.

5 Descripción detallada de la invención

Los inhibidores de la formación de oligómeros de tau de la presente invención son capaces de tratar y prevenir enfermedades asociadas con la formación de oligómeros de tau, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos. Además, sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que los inhibidores de la formación de oligómeros de tau de la presente divulgación pueden mejorar, disminuir, o hacer de otra forma que se controlen, enfermedades asociadas con la formación de oligómeros de tau.

20 En toda la descripción, cuando se describen composiciones como que tienen, incluyen, o comprenden componentes específicos o cuando los procesos se describen como que tienen, incluyen, o comprenden etapas específicas del proceso, se contempla que las composiciones de las presentes enseñanzas también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados, y que los procesos de las presentes enseñanzas también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento mencionadas.

25 En la solicitud, cuando se dice que un elemento o componente está incluido en y/o seleccionado de una lista de elementos o componentes enumerados, debe entenderse que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos o componentes enumerados y pueden seleccionarse de un grupo que consiste en dos o más de los elementos o componentes enumerados.

30 En la presente memoria, el uso de la forma singular incluye el plural (y viceversa) a menos que se indique específicamente otra cosa. Además, cuando el uso del término "aproximadamente" está antes de un valor cuantitativo, las presentes enseñanzas también incluyen el propio valor cuantitativo específico, a menos que se indique específicamente otra cosa.

35 Debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante, mientras las presentes enseñanzas permanezcan operativas. Además, se pueden realizar dos o más etapas o acciones simultáneamente.

40 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo. El término "halo" significará los sustituyentes cloro, bromo, flúor y yodo.

45 Tal y como se usa en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, "alquilo" y/o "alifático", ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o cualquier número dentro de este rango, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los números designados de átomos de carbono (p. ej., C₁₋₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor que contiene alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, y similares. Los grupos alquilo puede estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos incluyen hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxi-1-etilo, 1,2-difluoroetilo, 3-carboxipropilo, y similares. En grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como (alquilo C₁₋₆)₂amino, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

55 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos grupos "alqueno" y "alquino", ya se usen solos o como parte de un grupo sustituyente, se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen 2 o más átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 20, en donde una cadena de alqueno tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena de alquino tiene al menos un triple enlace en la cadena. Los grupos alqueno y alquino pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen etenilo, 3-propenilo, 1-propenilo (también 2-metiletlenilo), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo), buten-4-ilo, y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno sustituidos incluyen 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo), 4-hidroxibuten-1-ilo, 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo, 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo, y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos alquino incluyen etinilo, prop-2-inilo (también propargilo), propin-1-ilo y 2-metil-hex-4-in-1-ilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquino sustituidos incluyen 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo, 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo, 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo, y similares.

Tal y como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo", ya se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo que contiene carbono no aromático que incluye grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados, p. ej., que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente de 3 a 7 o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, o incluso de 3 a 4 átomos de carbono en el anillo, y que contiene opcionalmente uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) enlaces
 5 dobles o triples. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos (p. ej., ciclohexilo) o policíclicos (p. ej., que contienen sistemas de anillos fusionados, puenteados y/o espiro), en donde los átomos de carbono están localizados dentro o fuera del sistema de anillos. Cualquier posición adecuada del anillo del grupo cicloalquilo puede unirse covalentemente a la estructura química definida. Los anillos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen: ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo,
 10 ciclopropenilo, ciclobutilo, 2,3-dihidroxiciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, decalinilo, 2,5-dimetilciclopentilo, 3,5-diclorociclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo, octahidropentalenilo, octahidro-1*H*-indenilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-inden-4-ilo, decahidroazulenilo; biciclo[6.2.0]decanilo, decahidronaftalenilo y dodecahidro-1*H*-fluorenilo. El término "cicloalquilo" también incluye anillos carbocíclicos que son anillos hidrocarbonados bicíclicos, cuyos
 15 ejemplos no limitantes incluyen, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.3.3]undecanilo.

Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los grupos
 20 haloalquilo incluyen grupos perhaloalquilo, en donde todos los hidrógenos de un grupo alquilo han sido reemplazados por halógenos (p. ej., -CF₃, -CF₂CF₃). Los grupos haloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes además del halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fluorometilo, dicloroetilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se define anteriormente. Los
 25 grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos. El término alcoxi cíclico C₃-C₆ se refiere a un anillo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y al menos un átomo de oxígeno (p. ej., tetrahydrofurano, tetrahydro-2*H*-pirano). Los grupos alcoxi cíclicos C₃-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "arilo", cuando se usa solo o como parte de otro grupo, se define en la presente memoria como un anillo
 30 monocíclico aromático insaturado de 6 miembros de carbono o un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 miembros de carbono. Los anillos de arilo pueden ser, por ejemplo, un anillo de fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen: fenilo, naftilen-1-ilo, naftilen-2-ilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-
 35 metilfenilo, 2-amino-4-fluorofenilo, 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 2-cianofenilo, 2,6-di-*terc*-butilfenilo, 3-metoxifenilo, 8-hidroxinaftilen-2-ilo, 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo y 6-ciano-naftilen-1-ilo. Los grupos arilo también incluyen, por ejemplo, anillos de fenilo o naftilo fusionados con uno o más anillos de carbono saturados o parcialmente saturados (p. ej., biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, indanilo), que pueden estar sustituidos en uno o más átomos de carbono de los anillos aromáticos y/o saturados o parcialmente saturados.

El término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere al grupo -alquil-arilo, donde los grupos alquilo y arilo son como se
 40 definen en la presente memoria. Los grupos aralquilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, por ejemplo, bencilo (abreviado como "Bn"), 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo y similares.

Los términos "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo", ya se usen solos o como parte de otro grupo, se definen
 45 en la presente memoria como uno o más anillos que tienen de 3 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), y en donde, además, el anillo que incluye el heteroátomo no es aromático. En los grupos heterociclo que incluyen 2 o más anillos fusionados, el anillo que no contiene heteroátomos puede ser arilo (p. ej., indolinilo, tetrahydroquinolinilo, cromanilo). Los grupos heterociclo ejemplares tienen de 3 a 14 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 5 son heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Uno o más átomos de N o S en un grupo heterociclo pueden estar oxidados. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente
 50 sustituidos.

Los ejemplos no limitantes de unidades heterocíclicas que tienen un solo anillo incluyen: diazirinilo, aziridinilo,
 55 urazolilo, azetidino, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, oxatiazolidinonilo, oxazolidinonilo, hidantoinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, piperidin-2-onilo (valerolactama), 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepinilo, 2,3-dihidro-1*H*-indol y 1,2,3,4-tetrahydro-quinolina. Los ejemplos no limitantes de unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos incluyen: hexahidro-1*H*-pirrolizininilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-benzo[d]imidazolilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, indolinilo, isoindolinilo y decahidro-1*H*-cicloocta[b]pirrolilo.

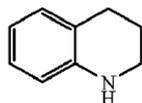
El término "heteroarilo", ya se use solo o como parte de otro grupo, se define en la presente memoria como uno o
 65 más anillos que tienen de 5 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo

elegido de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), y en donde además al menos uno de los anillos que incluye un heteroátomo es aromático. En los grupos heteroarilo que incluyen 2 o más anillos fusionados, el anillo que no contiene heteroátomos puede ser un carbociclo (p. ej., 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina) o arilo (p. ej., benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo). Los grupos heteroarilo ejemplares tienen de 5 a 14 átomos en el anillo y contienen de 1 a 5 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Uno o más átomos de N o S en un grupo heteroarilo pueden estar oxidados. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos. Los ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo que contienen un solo anillo incluyen: 1,2,3,4-tetrazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, triazinilo, tiazolilo, 1H-imidazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofeneilo, pirimidinilo, 2-fenilpirimidinilo, piridinilo, 3-metilpiridinilo y 4-dimetilaminopiridinilo. Los ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo que contienen 2 o más anillos fusionados incluyen: benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, naftiridinilo, fenantridinilo, 7H-purinilo, 9H-purinilo, 6-amino-9H-purinilo, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidinilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, 2-fenilbenzo[d]tiazolilo, 1H-indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-H-indolilo, quinoxalinilo, 5-metilquinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 8-hidroxi-quinolinilo e isoquinolinilo.

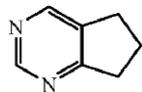
Un ejemplo no limitante de un grupo heteroarilo como se describe anteriormente es heteroarilo C₁-C₅, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono en el anillo y al menos un átomo de anillo adicional que es un heteroátomo (preferiblemente de 1 a 4 átomos de anillo adicionales que son heteroátomos) seleccionado independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). Los ejemplos de heteroarilo C₁-C₅ incluyen, pero no se limitan a, triazinilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, isoxazolin-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

A menos que se indique otra cosa, cuando dos sustituyentes se toman juntos para formar un anillo que tiene un número específico de átomos en el anillo (p. ej., R² y R³ se toman junto con el nitrógeno (N) al que están unidos para formar un anillo que tiene de 3 a 7 miembros del anillo), el anillo puede tener átomos de carbono y, opcionalmente, uno o más (p. ej., 1 a 3) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S). El anillo puede estar saturado o parcialmente saturado y puede estar opcionalmente sustituido.

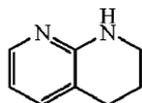
Para los fines de la presente invención, las unidades de anillos fusionados, así como los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprenden un único heteroátomo, se considerarán pertenecientes a la familia cíclica correspondiente al anillo que contiene heteroátomos. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente invención, una unidad heterocíclica. La 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente invención, una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad de anillo fusionado contiene heteroátomos tanto en un anillo saturado como en uno de arilo, el anillo de arilo predominará y determinará el tipo de categoría a la que se asigna el anillo. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente invención, una unidad de heteroarilo.

Siempre que aparezca un término o cualquiera de sus raíces de prefijo en el nombre de un sustituyente, se interpretará que el nombre incluye las limitaciones proporcionadas en la presente memoria. Por ejemplo, siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en el nombre de un sustituyente (p. ej., arilalquilo, alquilamino), el nombre debe interpretarse como que incluye las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo".

El término "sustituido" se usa a lo largo de la memoria descriptiva. El término "sustituido" se define en la presente

memoria como un resto, ya sea acíclico o cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios (p. ej., 1 a 10) sustituyentes como se define en la presente memoria a continuación. Los sustituyentes pueden reemplazar uno o dos átomos de hidrógeno de un solo resto a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere el reemplazo de un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. El término "sustituido" se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva para indicar que un resto puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente. Cuando un resto se describe como "sustituido", se puede reemplazar cualquier número de átomos de hidrógeno. Por ejemplo, difluorometilo es un alquilo C₁ sustituido; trifluorometilo es un alquilo C₁ sustituido; 4-hidroxifenilo es un anillo aromático sustituido; (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es un alquilo C₈ sustituido; 3-guanidinopropilo es un alquilo C₃ sustituido; y 2-carboxipiridinilo es un heteroarilo sustituido.

Los grupos variables definidos en la presente memoria, p. ej., los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, arilo, heterociclo y heteroarilo definidos en la presente memoria, ya se usen solos o como parte de otro grupo, pueden estar opcionalmente sustituidos. Así, se indicarán los grupos opcionalmente sustituidos.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de sustituyentes que pueden sustituir a los átomos de hidrógeno en un resto: halógeno (Cl), bromo (Br), flúor (F) y yodo (I), -CN, -NO₂, oxo (=O), -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹¹-SO₂R¹¹, -SO₂OR¹¹, -SO₂N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₄, arilo, heterociclo o heteroarilo, en donde cada uno de los grupos alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-10 (p. ej., 1-6 o 1-4) grupos seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, oxo y R¹¹; en donde R¹¹, cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, -OR¹², -SR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -SO₂R¹², -S(O)₂OR¹², -N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo (p. ej., cicloalquilo C₃₋₆), arilo, heterociclo o heteroarilo, o dos unidades R¹¹ tomadas junto con el o los átomos a los que están unidas forman un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido en donde dicho carbociclo o heterociclo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; en donde R¹², cada vez que aparece, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo (p. ej., cicloalquilo C₃₋₆), arilo, heterociclo o heteroarilo, o dos unidades R¹² tomadas junto con el o los átomos a los que están unidas forman un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido en donde dicho carbociclo o heterociclo tiene preferiblemente de 3 a 7 átomos en el anillo.

En algunas realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de

i) -OR¹³; por ejemplo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;

ii) -C(O)R¹³; por ejemplo, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;

iii) -C(O)OR¹³; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;

iv) -C(O)N(R¹³)₂; por ejemplo, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;

v) -N(R¹³)₂; por ejemplo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);

vi) halógeno: -F, -Cl, -Br, e -I;

vii) -CH_eX_g; en donde X es halógeno, m es de 0 a 2, e+g =3; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;

viii) -SO₂R¹³; por ejemplo, -SO₂H; -SO₂CH₃; -SO₂C₆H₅;

ix) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado, o cíclico;

x) Ciano

xi) Nitro;

xii) N(R¹³)C(O)R¹³;

xiii) Oxo (=O);

xiv) Heterociclo; y

xv) Heteroarilo.

en donde cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido), o cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido); o dos unidades R¹³ pueden tomarse juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos en el anillo. En ciertos aspectos, cada R¹³ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆.

En varias partes de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos se divulgan en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la descripción incluya cada una y todas las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se pretende que divulgue específicamente e individualmente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, y C₅-C₆.

Para los fines de la presente invención, los términos "compuesto", "análogo" y "composición de materia" se refieren igualmente bien a los inhibidores de la formación de oligómeros de tau descritos en la presente memoria, incluidas todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales, y similares, y los términos "compuesto", "análogo" y "composición de materia" se usan indistintamente a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener un átomo asimétrico (también denominado centro quiral), y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, lo que puede dar lugar a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Las presentes enseñanzas y compuestos divulgados en la presente memoria incluyen dichos enantiómeros y diastereómeros; así como los estereoisómeros R y S racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, la formación de sales diastereoméricas, resolución cinética y síntesis asimétrica. Las presentes enseñanzas también abarcan isómeros cis y trans de compuestos que contienen restos alqueno (p. ej., alquenos e iminas). También se entiende que las presentes enseñanzas contemplan todos los regioisómeros posibles, y mezclas de los mismos, que se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos de separación estándar conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y cromatografía líquida de alto rendimiento. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede producirse una isomería tautomérica ("tautomerismo"). De ello se deduce que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.

Incluidos dentro del alcance de los compuestos de la divulgación están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación, incluidos compuestos que exhiben más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de base o de adición de ácido en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicas, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las presentes enseñanzas, que pueden tener un resto ácido, pueden formarse usando bases orgánicas e inorgánicas. Se contemplan sales mono y polianiónicas, dependiendo del número de hidrógenos ácidos disponibles para la desprotonación. Las sales adecuadas formadas con bases incluyen sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio; sales de amoníaco y sales de aminas orgánicas, tales como las formadas con morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri-alquilamina inferior (p. ej., etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina), o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior (por ejemplo, mono, di o trietanolamina). Los ejemplos específicos no limitantes de bases inorgánicas incluyen NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, LiOH, NaOH, KOH, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, y Na₃PO₄. También se pueden formar sales internas. De manera similar, cuando un compuesto divulgado en la presente memoria contiene un resto básico, las sales se pueden formar usando ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, se pueden formar sales a partir de los siguientes ácidos: acético, aspártico, bórico, glucoheptónico, glucurónico, hexafluorofosfórico, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, yodhídrico, etanodisulfónico, isetiónico, nicotínico, orótico, palmítico, sacárico, esteárico, trifluoroacético, propiónico, láctico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, succínico, dicloroacético, etensulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mucico, naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenosulfónico y canforsulfónico, así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos. Las sales básicas adecuadas adicionales se forman a partir de bases que forman sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente mezclando soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o la base deseados, según corresponda. La sal puede precipitarse de la solución y recogerse mediante filtración, o puede recuperarse mediante evaporación del

disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en donde el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, p. ej., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO. Los compuestos de la presente invención (incluidos aquellos en forma de sales, bases libres, ácidos libres y compuestos neutros) pueden formar hidratos y otros solvatos.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como clatratos u otros complejos, tales como complejos de inclusión de fármaco-huésped en donde, a diferencia de los solvatos antes mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los compuestos también pueden existir como complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975). Los compuestos de la presente invención también pueden existir como polimorfos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y compuestos marcados isotópicamente. En el estado sólido, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma cristalina o amorfa.

Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse como profármacos. Así, ciertos derivados de los compuestos de la divulgación que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).] Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la divulgación con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de dichos profármacos incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno por alquilo (C₁-C₈);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno por alcanoiloximetilo (C₁-C₆); y

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazo de uno o ambos hidrógenos por alcanoil (C₁-C₁₀). [Se pueden encontrar más ejemplos de grupos de reemplazo según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias antes mencionadas]. Finalmente, ciertos compuestos de la divulgación pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de la divulgación respectivamente.

La presente invención incluye todos los compuestos de la divulgación marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, cloro, tales como ³⁶Cl, flúor, tales como ¹⁸F, yodo, tales como ¹²³I e ¹²⁵I, nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, fósforo, tales como ³²P, y azufre, tales como ³⁵S.

Determinados compuestos de la divulgación marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ³H, y carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para dicho fin debido a su facilidad de incorporación y los métodos sencillos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ²H, puede rendir determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede resultar útil en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato y como agentes de diagnóstico en pacientes y animales.

5 Los compuestos de la divulgación marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos adecuados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

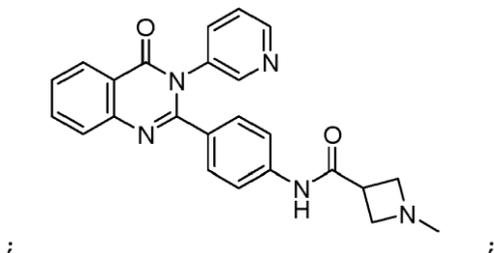
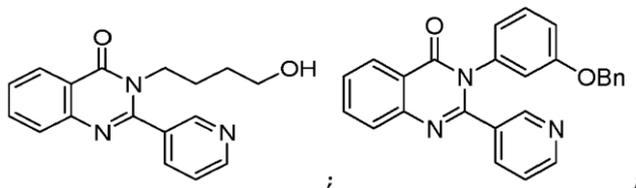
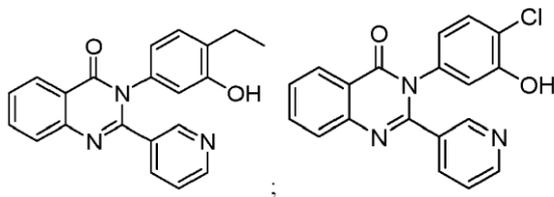
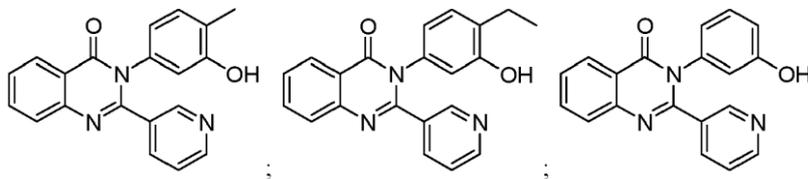
10 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición (p. ej., en $N(R^x)_2$, cada R^x puede ser igual o diferente a los otros). Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son permisibles si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

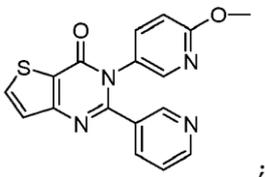
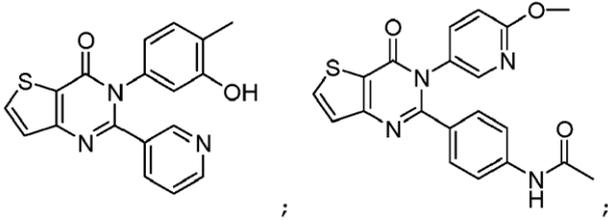
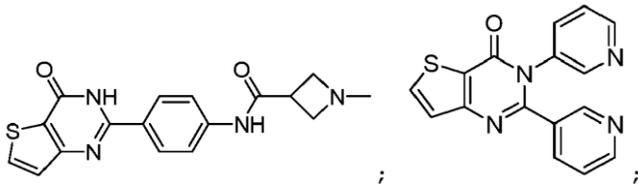
Los términos "tratar" y "tratando" y "tratamiento" tal y como se usan en la presente memoria, se refieren a aliviar, inhibir, mejorar y/o mitigar parcial o completamente una afección que se sospecha que padece un paciente.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, "terapéuticamente efectiva" y "dosis efectiva" se refieren a una sustancia o una cantidad que provoca una actividad o efecto biológico deseable.

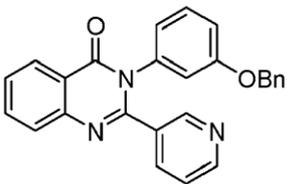
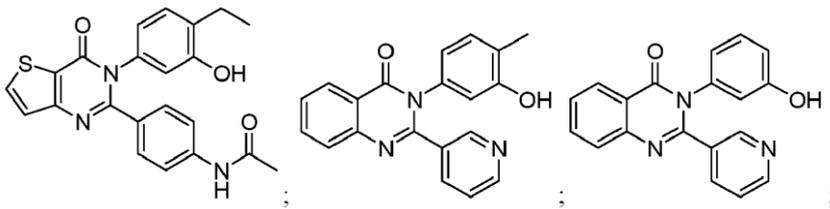
20 Salvo cuando se indique, los términos "sujeto" o "paciente" se usan de forma intercambiable y hacen referencia a mamíferos tales como pacientes humanos y primates no humanos, así como a animales experimentales tales como conejos, ratas y ratones, y otros animales. Por consiguiente, el término "sujeto" o "paciente", tal y como se usa en la presente memoria, significa cualquier paciente o sujeto mamífero al cual pueden administrársele los compuestos de la invención. En una realización ejemplar de la presente invención, para identificar pacientes sujetos para el tratamiento según los métodos de la invención, se emplean métodos de cribado aceptados para determinar los factores de riesgo asociados con una enfermedad o afección diana o sospechada o para determinar el estado de una enfermedad o afección existente en el sujeto. Estos métodos de cribado incluyen, por ejemplo, procesamientos convencionales para determinar los factores de riesgo asociados con la enfermedad o afección diana o sospechada. Estos y otros métodos de rutina permiten que el médico seleccione pacientes que necesitan la terapia usando los usos y compuestos de la presente invención.

30 Los compuestos de la invención comprenden los siguientes compuestos:

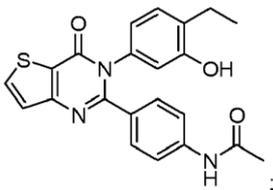
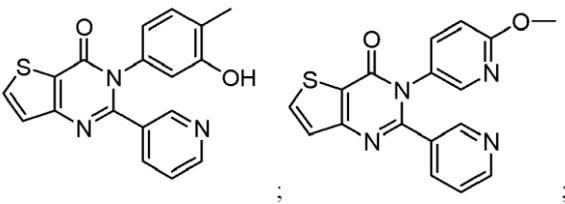




5



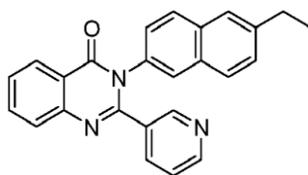
10



15 incluidos enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos.

Con el fin de demostrar la manera en que los compuestos de la presente divulgación se nombran y se mencionan en la presente memoria, el compuesto no reivindicado que tiene la fórmula:

20



tiene el nombre químico 3-(2-Etilnaftalen-6-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

- 5 Para los fines de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula racémica representará igualmente bien cualquiera de los dos enantiómeros o mezclas de los mismos, o en el caso de que esté presente un segundo centro quiral, todos los diastereómeros.

Proceso

- 10 Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden preparar según los procedimientos no reivindicados descritos en la presente memoria, a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la literatura o intermedios preparados fácilmente, empleando métodos y procedimientos sintéticos estándar, conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la
- 15 preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener fácilmente de la literatura científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el disolvente usado, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante
- 20 procedimientos de optimización de rutina. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas pueden variar con el fin de optimizar la formación de los compuestos descritos en la presente memoria.

- 25 Los procesos descritos en la presente memoria se pueden monitorizar según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede monitorizar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC), cromatografía de permeación en gel (GPC) o
- 30 cromatografía de capa fina (TLC).

- La preparación de los compuestos puede implicar la protección y la desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y la selección de
- 35 grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991).

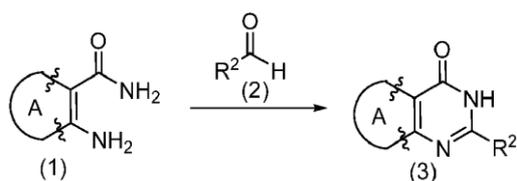
- Las reacciones o los procesos descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que un experto en la técnica de síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados típicamente son sustancialmente no reactivos con los reactivos, intermedios y/o productos a las temperaturas a
- 40 las que se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

- 45 Los compuestos de estas enseñanzas se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la química orgánica. Los reactivos usados en la preparación de los compuestos de estas enseñanzas pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos estándar descritos en la literatura. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar según el método ilustrado en los Esquemas Sintéticos
- 50 Generales:

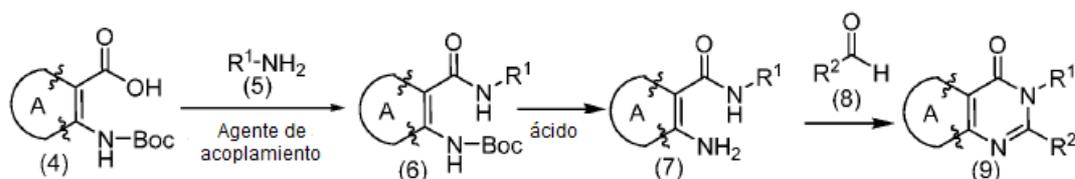
Esquemas sintéticos generales para la preparación de compuestos.

- Los reactivos usados en la preparación de los compuestos de esta divulgación pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos estándar descritos en la literatura. Según esta divulgación, los
- 55 compuestos del género se pueden producir mediante uno de los siguientes esquemas de reacción.

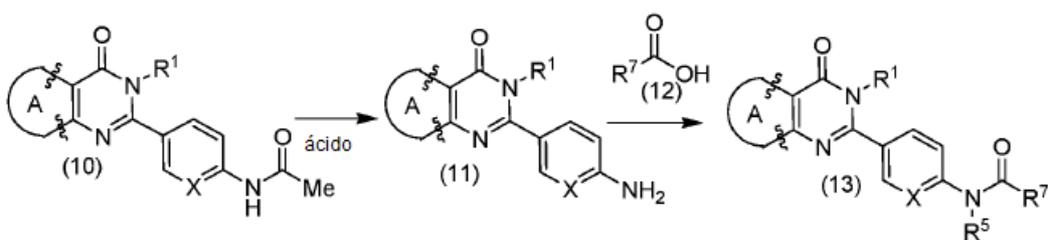
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el proceso mostrado en los esquemas 1-x.



En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (1), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, sin disolvente o en presencia de bisulfito de sodio, tetrafluoroborato de N-etil-piridinio, cloruro de cobre o bisulfito de sodio en presencia de un disolvente como N,N-dimetilacetamida, etanol, agua, nitrobenzono, dioxano o tetrahidrofurano, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas para proporcionar un compuesto de la fórmula (3).



Un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (4), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (5), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas para proporcionar un compuesto de la fórmula (6). Un compuesto de la fórmula (6) se hace reaccionar con un ácido tal como ácido trifluoroacético (abreviado como TFA), ácido clorhídrico (abreviado como HCl) y similares en un disolvente tal como cloruro de metileno (CH₂Cl₂), 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares para proporcionar un compuesto de la fórmula (7). Un compuesto de la fórmula (7), se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (2), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, sin disolvente o en presencia de bisulfito de sodio, tetrafluoroborato de N-etil-piridinio, cloruro de cobre o bisulfito de sodio en presencia de un disolvente tal como N,N-dimetilacetamida, etanol, agua, nitrobenzono, dioxano o tetrahidrofurano, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas para proporcionar un compuesto de la fórmula (9).



Un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (10), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético y similares, en presencia de un disolvente tal como diclorometano, isopropanol, tetrahidrofurano o agua, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas para proporcionar un compuesto de la fórmula (11). Un compuesto de la fórmula (11) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (12), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y similares, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, cloruro de metileno y similares, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas para proporcionar un compuesto de la fórmula (13).

Un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (14), un compuesto conocido o compuesto preparado por

métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (15), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de bisulfito sódico de ácido toluenosulfónico en un disolvente tal como N,N-dimetilacetamida, o alternativamente en presencia de una base tal como metóxido sódico, etóxido sódico y similares en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol.

5 Alternativamente, un compuesto de fórmula (15) se puede pretratar con ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico y el imidato generado *in situ* luego se puede tratar con un compuesto de fórmula (14) bisulfito de sodio en presencia de un disolvente tal como etanol, o metanol, opcionalmente con calentamiento, opcionalmente con irradiación de microondas para proporcionar un compuesto de la fórmula (16).

10 Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

15

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

20

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % de isopropanol, típicamente del 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

25

30 Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. [véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).]

Los siguientes ejemplos no limitantes proporcionados a continuación proporcionan métodos representativos para preparar compuestos ejemplares de la presente invención. El experto en la técnica sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, con el fin de preparar los compuestos de la presente invención.

35

Los espectros de ¹H-RMN se obtuvieron en un RMN de 300 MHz de Varian Mercury. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: p. ej., s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, quartete; m, multiplete; br, amplio. Los datos de pureza (%) y espectro de masas se determinaron con un HPLC/MS Waters Alliance 2695 (Waters Symmetry C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 μ m) con un detector de matriz de diodos 2996 de 210-400 nm. Los tiempos de retención (RT) se informan en minutos. Los espectros de masas (m/z) se registraron usando ionización por electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Cuando se ha utilizado cromatografía de capa fina (TLC), se refiere a gel de sílice TLC utilizando placas de gel de sílice 60 F²⁵⁴, R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del disolvente en una placa de TLC.

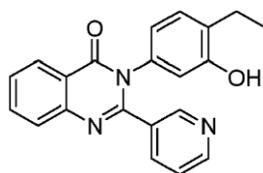
40

45

50

Ejemplos

Ejemplo 1: 3-(4-Etil-3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



55

Etapa 1: 5-Nitro-2-vinilfenol. A una mezcla de 5-nitro-2-bromofenol (109 mg, 0,5 mmoles), tributil (vinil) estannano (206 mg, 0,65 mmoles) en dimetilformamida (2 mL) desgasificada durante 5 minutos se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg, 0,1 mmoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró y se vertió en agua (25 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó y se concentró. El residuo se purificó por una columna ultrarrápida (20 g, 30 % de

60

acetato de etilo/hexanos). El producto se aisló por eliminación de disolventes en vacío (66 mg, 80 %). LC/MS: RT = 4,41 minutos, pureza >95 %.

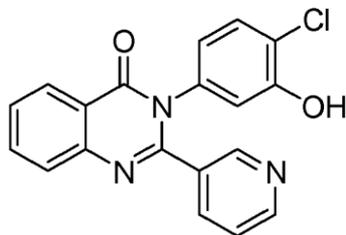
5 Etapa 2: 5-Amino-2-etilfenol. La mezcla de 5-nitro-2-etilfenol (60 mg, 0,36 mmoles), hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (60 mg) en metanol (1 mL) se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno utilizando un globo durante 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto deseado (36 mg, 72 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,26 minutos, pureza >95 %.

10 Etapa 3: 2-Amino-N-(4-etil-3-hidroxifenil)benzamida. La mezcla de 5-amino-2-etilfenol (78 mg, 0,60 mmoles), ácido N-t-butiloxicarbonil 2-aminobenzoico (175 mg, 0,78 mmoles), (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridinio) (342 mg, 0,90 mmoles), trietilamina (0,5 mL) en dimetilformamida (3 mL) se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. (31 mg, 15 %). LC/MS: RT = 5,84 minutos, pureza > 95 %, (M-100+H)⁺ = 257,41. El intermedio protegido con t-butiloxicarbonilo se trató con ácido trifluoroacético en diclorometano (1 mL cada uno) durante 4 horas. La eliminación de los disolventes en vacío rindió el intermedio de amina desprotegida (28 mg, 94 %). LC/MS: RT = 3,66 minutos, pureza >95 %, (M+H)⁺ = 257,35.

20 Etapa 4: 3-(4-Etil-3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona. Se combinaron 2-amino-N-(4-etil-3-hidroxifenil)benzamida (28 mg, 0,11 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (14 uL, 0,14 mmoles) con bisulfito de sodio en dimetilacetamida y se calentaron hasta 150 °C. La reacción se vertió en agua (20 mL) después de enfriar hasta temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por una columna ultrarrápida (12 g, 0-10 % de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (10 mg, sal de TFA, 20 %). LC/MS: RT = 3,51 minutos, pureza >95 %, (M+H)⁺ = 344,43. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 9,01 (s, 1H), 8,82 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,43 - 8,24 (m, 1H), 8,09 - 7,90 (m, 2H), 7,90 - 7,79 (m, 1H), 7,69 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,19 - 6,99 (m, 1H), 6,87 - 6,60 (m, 2H), 2,70 - 2,42 (m, 2H), 1,22 - 1,01 (m, 3H)

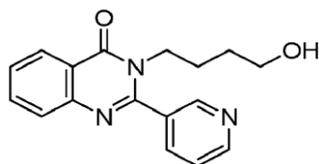
30 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1 y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los ejemplos 2-5 de la presente divulgación:

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 3-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



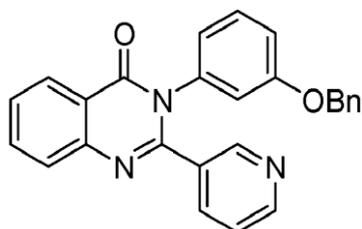
40 Se sintetizó hidrocloruro de 3-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-cloro-3-hidroxifenil)benzamida (67 mg, 0,26 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (32 uL, 0,33 mmoles). Producto (44 mg, 49 % de rendimiento). LC/MS: RT = 3,27 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 349,98. ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ = 8,30 (dd, J=1,5, 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 1H)

Ejemplo 3: Hidrocloruro de 3-(4-hidroxibutil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



50 Se sintetizó hidrocloruro de 3-(4-hidroxibutil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-hidroxibutil)benzamida (87 mg, 0,42 mmoles), 3-piridincarboxaldehído (51 uL, 0,55 mmoles). Producto (55 mg, 44 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,63 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 296,07. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 9,00 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, J=1,3, 8,1 Hz, 1H), 8,02 - 7,87 (m, 1H), 7,83 - 7,62 (m, 2H), 4,35 (t, J=5,7 Hz, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,2 Hz, 1H), 1,85 - 1,65 (m, 3H), 1,52 - 1,33 (m, 1H).

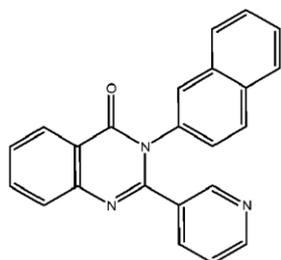
Ejemplo 4: Hidrocloruro de 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



5 Se sintetizó hidrocloreto de 3-(3-(benziloxi)fenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(3-(benziloxi)fenil)benzamida (115 mg, 0,36 mmoles), 3-piridincarboxaldehído (46 uL, 0,47 mmoles). Producto (91 mg, 62 % de rendimiento). LC/MS: RT = 4,46 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 406,04. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 9,04 (br. s., 1H), 8,82 (br. s., 1H), 8,57 - 8,48 (m, 1H), 8,35 (dd, J=1,5, 8,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 6H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 5,07 (d, J= 4,4 Hz, 2H).

10

Ejemplo 5: 3-(Naftaleno-2-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (no reivindicada)

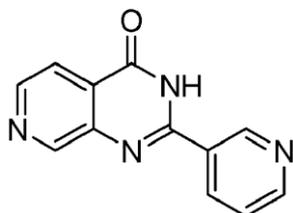


15 Etapa 1: Se sintetizó N-*t*-butiloxicarbonil-2-amino-N-(naftaleno-2-il)benzamida a partir de ácido N-*t*-butiloxicarbonil 2-amino benzoico (462 mg, 1,95 mmoles), naftaleno-2-amina (214 mg, 1,5 mmoles). Intermedio protegido con *t*-butiloxicarbonilo (418 mg, 77 % de rendimiento). LC/MS: RT = 6,66 min, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 363,40

20 Etapa 2: Se sintetizó 2-amino-N-(naftaleno-2-il)benzamida a partir de N-*t*-butiloxicarbonil 2-amino-N-(naftaleno-2-il)benzamida (176 mg, 0,49 mmoles) y HCl 4N en dioxano (2 mL). Producto (115 mg, 90 %). LC/MS: RT = 4,57 min, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 263,46

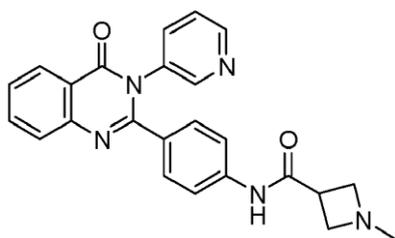
25 Etapa 3: Se sintetizó 3-(naftaleno-2-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(naftaleno-2-il)benzamida (111 mg, 0,42 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (52 uL, 0,55 mmoles). Temperatura: 150 °C. Producto: (33 mg de sal de TFA: 16 % de rendimiento). LC/MS: RT = 3,97 min, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 350,48. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,52 (td, J=1,6, 8,1 Hz, 1H), 8,37 (dd, J=1,6, 8,1 Hz, 1H), 8,07 - 7,65 (m, 8H), 7,65 - 7,41 (m, 3H)

30 Ejemplo 6: Dihidrocloruro de 2-(piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3H)-ona



35 Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 3-aminopiridin-4-carboxílico (137 mg, 1,0 mmol), nicotinonitrilo (125 mg, 1,2 mmoles), metóxido de sodio (54 mg, 0,25 mmoles) en metanol (6 mL) durante 3 días. La mezcla se concentró y se disolvió en dimetilformamida y se purificó por HPLC en fase inversa para dar el producto deseado que se convirtió en una sal de HCl (57 mg) usando HCl 4N en dioxano. LC/MS: RT = 1,86 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 224,98.

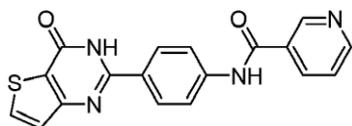
40 Ejemplo 7: Dihidrocloruro de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxo-3-(piridin-3-il)quinazolin-2-il)fenil)-1-metilazetidina-3-carboxamida



5 Etapa 1: Dihidroclo­ru­ro de 2-(4-aminofenil)-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona A N-(4-(3,4-dihidro-4-oxo-3-(piridin-3-il)quinazolin-2-il)fenil)acetamida (70 mg, 0,20 mmoles) en metanol (3 mL) se le añadió HCl 4N en dioxano (2 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 7 horas. Después de enfriar, el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (50 mg, 65 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,63 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 315,01.

10 Etapa 2: Dihidroclo­ru­ro de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxo-3-(piridin-3-il)quinazolin-2-il)fenil)-1-metilazetidina-3-carboxamida Una mezcla de hidroclo­ru­ro de 2-(4-aminofenil)-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (50 mg, 0,13 mmoles), ácido 1-metilazetidina-3-carboxílico (41 uL, 0,33 mmoles) , (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (162 mg, 0,42 mmoles), diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,7 mmoles) en dimetilformamida (1 mL) se agitó durante 18 horas. La reacción se filtró y luego se purificó por HPLC en fase inversa (3-35 % de acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título (23 mg). La muestra se
15 convirtió en una sal de HCl con HCl 4N en dioxano (10 mg). LC/MS: RT = 2,76 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 412,02. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,53 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,46 - 8,30 (m, 1H), 8,17 - 7,92 (m, 3H), 7,92 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 3H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 4,62 - 4,39 (m, 2H), 4,30 - 4,05 (m, 2H), 3,92 - 3,69 (m, 1H), 3,02 - 2,85 (m, 4H), 1,41 - 1,21 (m, 1H)

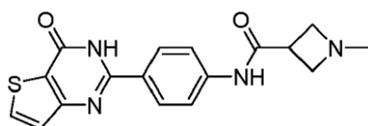
20 Ejemplo 8: Hidroclo­ru­ro de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)nicotinamida (no reivindicada)



25 Etapa 1: Hidroclo­ru­ro de 2-(4-aminofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona Una mezcla de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida (180 mg, 0,63 mmoles) en metanol (2 mL) y HCl 4N en dioxano (3 mL) se calentó a 80 °C durante 7 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó en vacío para dar el producto deseado (131 mg, 74 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,38 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 243,97.

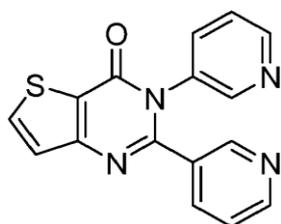
30 Etapa 2: Hidroclo­ru­ro de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)nicotinamida: A una mezcla de 2-(4-aminofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (43 mg, 0,15 mmoles), diisopropiletilamina (0,15 mL) y dimetilformamida (1 mL) se añadió hidroclo­ru­ro de cloruro de nicotinoilo (55 mg, 0,31 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo y se secó (30 mg, 56 % de rendimiento). Al producto (23 mg) en metanol se le añadió HCl 4N en dioxano (0,2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recogió,
35 se lavó con acetato de etilo y se secó para dar la sal de HCl (21 mg). LC/MS: RT = 2,89 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 348,90.

Ejemplo 9: Hidroclo­ru­ro de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-1-metilazetidina-3-carboxamida



40 Una mezcla de hidroclo­ru­ro de 2-(4-aminofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (43 mg, 0,15 mmoles), diisopropiletilamina (0,15 mL), (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (134 mg, 0,35 mmoles), ácido 1-metilazetidina-3-carboxílico (36 mg, 0,31 mmoles) y dimetilformamida (2 mL) se agitó durante 18 horas. La reacción se filtró y luego se purificó por HPLC en fase inversa (3-35 % de acetonitrilo/agua). Al producto (26 mg) en acetato de etilo/metanol se añadió HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar la sal de HCl deseada (12 mg). LC/MS: RT = 2,59 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 341,02.)

50 Ejemplo 10: 2,3-Di(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

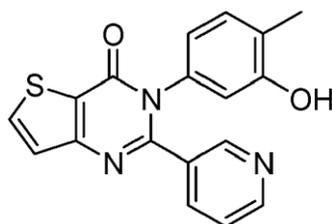


Etapa 1: 3-Amino-N-(piridin-3-il)tiofeno-2-carboxamida: Una mezcla de ácido 3-*t*-butiloxicarbonilaminotiofeno-2-carboxílico (486 mg, 2,0 mmoles), 3-aminopiridina (244 mg, 2,6 mmoles), (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (1,0 g, 2,6 mmoles) y diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,48 mmoles) en dimetilformamida (10 mL) se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y concentró. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (30-50 % de acetato de etilo/hexanos) para dar el intermedio protegido con *t*-butiloxicarbonilo (500 mg, 78 % de rendimiento). El producto se desprotegió haciéndolo reaccionar con HCl 4N en dioxano toda la noche. Los disolventes se eliminaron en vacío y el residuo se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se eliminó en vacío para proporcionar el producto de amina (264 mg, 77 % de rendimiento).

Etapa 2: 2,3-Di(piridin-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3H)-ona: La mezcla de 3-amino-N-(piridin-3-il)tiofeno-2-carboxamida (35 mg, 0,16 mmoles), 3-piridina carboxaldehído (23 μ L, 0,24 mmoles), cloruro de cobre (II) (45 mg, 0,34 mmoles) en dimetilacetamida (1,0 mL) se calentó a 120 ° C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL), luego se lavó con agua (2x30 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera (30 mL), se secó y se concentró nuevamente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (6 mg, 12 %). LC/MS: RT = 2,40 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 307,00, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,88 - 8,38 (m, 4H), 8,28 - 8,16 (m, 1H), 8,08 - 7,90 (m, 2H), 7,63 - 7,42 (m, 3H)

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 10 y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los ejemplos 11-16 de la presente divulgación:

Ejemplo 11: 3-(3-Hidroxi-4-metilfenil)-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3H)-ona

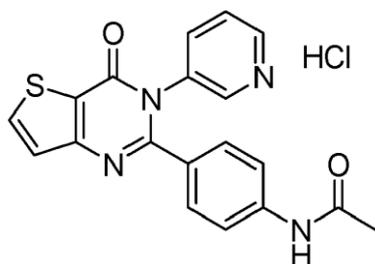


Etapa 1: Se sintetizó 3-*t*-butiloxicarbonil-amino-N-(3-hidroxi-4-metilfenil)tiofeno-2-carboxamida a partir de ácido 3-*t*-butiloxicarbonilamino-tiofeno-2-carboxílico (123 mg, 1,0 mmol), 5-amino-2-metilfenol (243 mg, 1,0 mmol) para producir el intermedio protegido con *t*-butiloxicarbonilo (250 mg, 72 % de rendimiento). LC/MS: RT = 5,49 minutos, pureza > 95 %, (M-100)⁺ = 249,39.

Etapa 2: 3-Amino-N-(3-hidroxi-4-metilfenil)tiofeno-2-carboxamida. A 3-*t*-butiloxicarbonil-amino-N-(3-hidroxi-4-metilfenil)tiofeno-2-carboxamida (250 mg, 0,72 mmoles) en diclorometano/metanol (5/3 mL) se añadieron 2 mL de HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó durante 18 horas y se concentró. El residuo se agitó en acetato de etilo (50 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se concentró de nuevo para dar el compuesto del título (166 mg, 93 % de rendimiento). LC/MS: RT = 3,49 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 249,26.

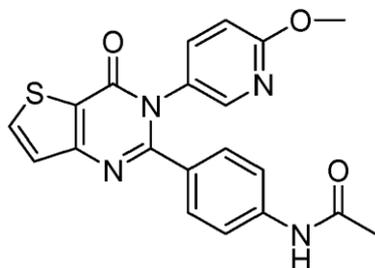
Etapa 3: Se sintetizó 3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3H)-ona a partir de 3-amino-N-(3-hidroxi-4-metilfenil)tiofeno-2-carboxamida (84 mg, 0,34 mmoles), 3-piridincarboxaldehído (41 μ L, 0,44 mmoles). El compuesto del título (32 mg, 30 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,88 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 336,41. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,90 - 8,51 (m, 2H), 8,29 - 8,03 (m, 2H), 7,75 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 1H), 6,77 - 6,54 (m, 2H), 2,13 (s, 3H)

Ejemplo 12: Hidrocloruro de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxo-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)fenil)acetamida (no reivindicada)



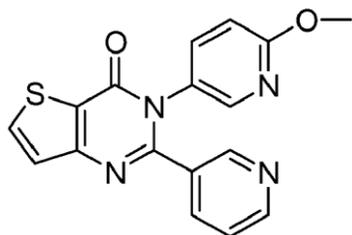
Se sintetizó hidrocloreto de N-(4-(3,4-dihidro-4-oxo-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida a partir de 3-amino-N-(piridin-3-il)tiofeno-2-carboxamida (70 mg, 0,32 mmoles), N-(4-formilfenil)acetamida (78 mg, 0,32 mmoles). Producto (60 mg, 52 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,87 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 362,96. ¹H RMN (300MHz, DMSO) δ = 10,07 (br. s., 1H), 8,68 - 8,43 (m, 2H), 8,31 (br. s., 1H), 8,05 - 7,85 (m, 1H), 7,60 - 7,36 (m, 4H), 7,26 (d, J=7,6 Hz, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 3H)

Ejemplo 13: N-(4-(3,4-Dihidro-3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida



Se sintetizó N-(4-(3,4-dihidro-3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida a partir de 3-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)tiofeno-2-carboxamida (75 mg, 0,3 mmoles), N-(4-formilfenil)acetamida (73 mg, 0,45 mmoles). Producto (80 mg, 68 % de rendimiento). LC/MS: RT = 3,59 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 392,92. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ = 10,14 - 9,98 (m, 1H), 8,35 - 8,21 (m, 1H), 8,11 - 7,97 (m, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 6,90 - 6,69 (m, 2H), 3,88 - 3,68 (m, 3H), 2,00 (s, 3H)

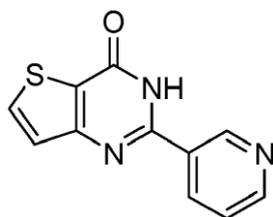
Ejemplo 14: Dihidrocloreto de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



Se sintetizó dihidrocloreto de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona a partir de 3-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)tiofeno-2-carboxamida (75 mg, 0,3 mmoles), 3-piridincarboxaldehído (43 uL, 0,45 mmoles). Temperatura: 120 °C durante 2 horas. Producto (103 mg, 100 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,94 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 336,94.

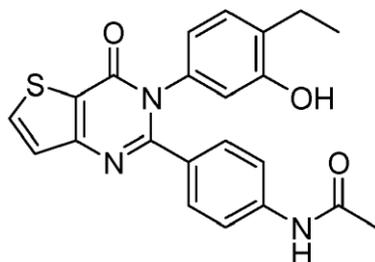
Se sintetizó N-(4-(3-(4-etil-3-hidroxifenil)-3,4-dihidro-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida a partir de 3-amino-N-(4-etil-3-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (78 mg, 0,30 mmoles), 3-piridincarboxaldehído (64 uL, 0,39 mmoles). Producto (38 mg, 31 % de rendimiento). LC/MS: RT = 3,97 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 405,97. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,16 - 8,10 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,03 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 2H), 2,68 - 2,43 (m, 2H), 2,12 - 2,07 (m, 3H), 1,18 - 1,09 (m, 3H)

Ejemplo 15: 2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (no reivindicada)



Se sintetizó 2-(piridin-3-il)thieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona a partir de 3-aminotiofeno-2-carboxamida comercial (142 mg, 1,0 mmol), 3-piridincarboxaldehído (160 uL, 1,3 mmoles). Producto (36 mg). LC/MS: RT = 2,17 minutos, pureza > 95 %, (M+1)⁺ = 230,07. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,78 (br. s., 1H), 8,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=5,0, 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J=5,3Hz, 1H), 1,99 (s, 3H)

Ejemplo 16: N-(4-(3-(4-etil-3-hidroxifenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida



10

Etapa 1: 5-Nitro-2-vinilfenol. A una mezcla de 5-nitro-2-bromofenol (2,0 g, 9,17 mmoles), tributil (vinil) estannano (3,5 g, 11 mmoles) en dimetilformamida (12 mL) desgasificada durante 5 minutos se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (636 mg, 0,55 mmoles). La mezcla se calentó a 115 °C durante 20 min (MV). La mezcla se filtró y se vertió en agua (250 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 mL), se secó y se concentró. El residuo se purificó por una columna ultrarrápida (120 g, 30 % de acetato de etilo/hexanos). Producto (1,13 g, 75 %). LC/MS: RT = 4,41 minutos, pureza >95 %.

15

Etapa 2: 5-Amino-2-etilfenol. La mezcla de 5-nitro-2-vinilfenol (1,13 g, 6,85 mmoles), Pd sobre carbono (10 %, 200 mg) en metanol (15 mL) se hidrogenó usando un globo durante 4 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto deseado (910 mg, 97 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,26 minutos, pureza >95 %.

20

Etapa 3: 3-Amino-N-(4-etil-3-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida. La mezcla de 5-amino-2-etilfenol (500 mg, 3,65 mmoles), ácido N-*t*-butiloxicarbonil 3-aminotiofeno-2-carboxílico (931 mg, 3,83 mmoles), (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (1,8 g, 4,75 mmoles), Et₃N (2,0 mL) en dimetilformamida (20 mL) se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (250 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (40 g) para dar el intermedio protegido con *t*-butiloxicarbonilo (773 mg, 60 %). LC/MS: RT = 5,78 minutos, pureza > 95 %, (M-100+H)⁺ = 262,96. Producto de *t*-butiloxicarbonilo (677 mg, 80 % puro). LC/MS: RT = 4,02 minutos, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 262,96.

25

30

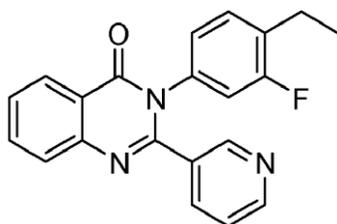
Etapa 4: N-(4-(3-(4-Etil-3-hidroxifenil)-3,4-dihidro-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida. A partir de 3-amino-N-(4-etil-3-hidroxifenil)tiofeno-2-carboxamida (300 mg, 1,14 mmoles, 80 % puro) y N-(4-formilfenil)acetamida (242 mg, 1,5 mmoles). Preparado como en el Ejemplo 1, etapa 4. Temperatura: 80 °C durante 3 horas. Producto (125 mg, 34 % de rendimiento). LC/MS: RT = 3,97 minutos, pureza >95 %, (M+H)⁺ = 405,97.

35

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 16 y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los ejemplos 17 a 21 de la presente divulgación:

40

Ejemplo 17: 3-(3-Fluoro-4-etilfenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (no reivindicada)

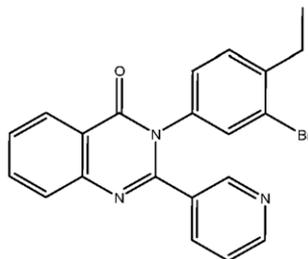


Etapa 1: Se sintetizó N-*t*-butiloxicarbonil 2-amino-N-(4-etil-3-fluorofenil)benzamida a partir de ácido N-*t*-butiloxicarbonil-2-amino benzoico (385 mg, 1,63 mmoles), 4 -etil-3-fluorofenilamina (175 mg, 1,25 mmoles). Producto aislado: intermedio de amida protegida con *t*-butiloxicarbonilo (275 mg, 61 % de rendimiento). LC/MS: RT = 4,86 min, pureza > 95 %, (M+Na)⁺ = 381,48

Etapa 2: Se sintetizó 2-amino-N-(4-etil-3-fluorofenil)benzamida a partir de N-*t*-butiloxicarbonil-2-amino-N-(4-etil-3-fluorofenil)benzamida (275 mg, 0,77 mmoles) y HCl 4N en dioxano (2 mL). Producto (180 mg, 91 %). LC/MS: RT = 4,86 min, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 259,45

Etapa 3: Se sintetizó 3-(3-fluoro-4-etilfenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-etil-3-fluorofenil)benzamida (77 mg, 0,3 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (37 uL, 0,39 mmoles). Temperatura: 150 °C. Producto: (30 mg de sal de TFA: 22 % de rendimiento). LC/MS: RT = 4,15 min, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 346,47. ¹H RMN (300MHz, DMSO) δ = 8,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=1,5, 5,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=1,3, 8,1 Hz, 1H), 8,06 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,48 (dd, J=5,3, 7,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 1,21 - 1,04 (m, 3H)

Ejemplo 18: 3-(3-Bromo-4-etilfenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (no reivindicada)

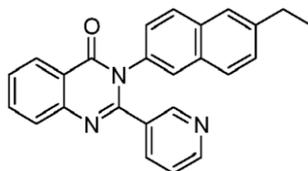


Etapa 1: Se sintetizó N-*t*-butiloxicarbonil-2-amino-N-(4-etil-3-bromofenil)benzamida a partir de ácido N-*t*-butiloxicarbonil 2-amino benzoico (270 mg, 1,14 mmoles), 4-etil-3-bromofenilamina (175 mg, 0,875 mmoles). Intermedio protegido con *t*-butiloxicarbonilo (182 mg, 50 % de rendimiento).

Etapa 2: Se sintetizó 2-amino-N-(4-etil-3-bromofenil)benzamida a partir de N-*t*-butiloxicarbonil 2-amino-N-(4-etil-3-bromofenil)benzamida (182 mg, 0,43 mmoles) y HCl 4N en dioxano (2 mL). Producto (34 mg, 25 %). LC/MS: RT = 5,32 min, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 319,39

Etapa 3: Se sintetizó 3-(3-bromo-4-etilfenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-etil-3-bromofenil)benzamida (34 mg, 0,11 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (12 uL, 0,14 mmoles). Temperatura: 150 °C. Producto: (17 mg de sal de TFA: 39 % de rendimiento). LC/MS: RT = 4,55 min, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 406,43. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 1H), 8,03 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,41 - 7,23 (m, 2H), 2,85 - 2,57 (m, 2H), 1,25 - 1,13 (m, 3H).

Ejemplo 19: 3-(2-Etilnaftalen-6-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (no reivindicada)



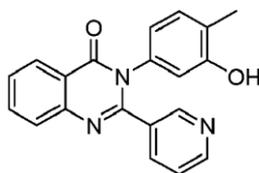
Etapa 1: 6-Vinilnaftalen-2-amina. A una mezcla de 6-bromonaftalen-2-amina (650 mg, 2 mmoles), tributil(vinil)estannano (827 mg, 2,6 mmoles) en dimetilformamida (10 mL) desgasificada durante 5 min se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (462 mg, 0,4 mmoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró y se vertió en agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (40 g, 10-30 % de acetato de etilo/hexanos) Producto (220 mg, 65 %). LC/MS: RT=3,28 minutos, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 170,26

Etapa 2: 6-Etilnaftalen-2-amina. La mezcla de 6-vinilnaftalen-2-amina (144 mg, 0,85 mmoles), hidróxido de paladio al 5 % sobre carbón (144 mg) en metanol (4 mL) se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno utilizando un balón durante 5 horas. La reacción se filtró y se concentró para dar el producto deseado (132 mg, 91 % de rendimiento). LC/MS: RT=3,38 minutos, pureza > 95 %, (M+H)⁺ = 172,23.

5 Etapa 3: 2-Amino-N-(2-etilnaftalen-6-il)benzamida. La mezcla de 6-etilnaftalen-2-amina (70 mg, 0,41 mmoles), ácido *n*-*t*-butiloxicarbonil aminobenzoico (126 mg, 0,53 mmoles), (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (233 mg, 0,61 mmoles), trietilamina (0,5 mL) en dimetilformamida (2 mL) se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (12 g, 0-10 % de acetato de etilo/hexanos) para dar el intermedio protegido con *t*-butiloxicarbonilo (36 mg, 23 % de rendimiento). LC/MS: RT=5,30 minutos, pureza > 95 %, (M-100+H)⁺= 291,47. Producto desprotegido (25 mg, 94 %). LC/MS: RT=7,15 minutos, pureza > 95 %, (M+H)⁺= 291,41.

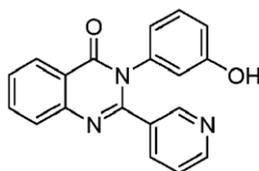
15 Etapa 4: Se sintetizó 3-(2-etilnaftalen-6-il)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(2-etilnaftalen-6-il)benzamida (25 mg, 0,086 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (11 uL, 0,11 mL). Temperatura: 150 °C. Producto (11 mg, 34 % de rendimiento). LC/MS: RT=4,65 minutos, pureza > 95 %, (M+H)⁺= 378,49. ¹H RMN (300MHz, DMSO) δ = 8,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,41 - 8,15 (m, 2H), 8,02 - 7,87 (m, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 4H), 7,74 - 7,56 (m, 3H), 7,56 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (dd, *J*=4,8, 7,8 Hz, 1H), 2,89 - 2,62 (m, 2H), 1,39 - 1,06 (m, 3H).

Ejemplo 20: Hidrocloruro de 3-(4-metil-3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



20 Se sintetizó hidrocloruro de 3-(4-metil-3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(4-metil-3-hidroxifenil)benzamida (62 mg, 0,25 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (34 uL, 0,32 mmoles). Producto (43 mg, 52 % de rendimiento). LC/MS: RT = 3,07 minutos, pureza 95 %, (M-35)⁺= 330,02. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,01 (d, 0,7=1,76 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H) 8,66 (dt, *J*=8,21, 1,76 Hz, 1 H) 8,34 (dd, *J*=8,06, 1,61 Hz, 1 H) 7,81 - 8,18 (m, 3 H) 7,39 - 7,77 (m, 1 H) 7,00 - 7,38 (m, 1 H) 6,91 (br d, 0,7= 6,74 Hz, 1 H) 6,79 (d, 0,7=2,05 Hz, 1 H) 6,68 (dd, *J*=7,92, 2,05 2,07 - 2,23 (m, 3 H)

30 Ejemplo 21: Hidrocloruro de 3-(3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona



35 Se sintetizó hidrocloruro de 3-(3-hidroxifenil)-2-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona a partir de 2-amino-N-(3-hidroxifenil)benzamida (80 mg, 0,35 mmoles) y 3-piridincarboxaldehído (47 uL, 0,44 mmoles). Producto (43 mg, 60 % de rendimiento). LC/MS: RT = 2,78 minutos, pureza 95 %, (M-35)⁺= 316,03. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (br s, 1 H) 8,84 (br s, 1 H) 8,66 (dt, *J*=8,21, 1,47 Hz, 1 H) 8,34 (dd, *J*=7,92, 1,47 Hz, 1 H) 7,80 - 8,16 (m, 3 H) 7,70 (ddd, *J*=8,14, 7,11, 1,17 Hz, 2 H) 6,93 - 7,24 (m, 1 H) 6,79 (d, *J*=2,05 Hz, 1 H) 6,68 (dd, *J*= 7,92, 2,35 Hz, 1 H)

40 Formulaciones

La presente invención también se refiere a composiciones o formulaciones que comprenden los inhibidores de la formación de oligómeros de tau según la presente invención. En general, las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de la formación de oligómeros de tau de la divulgación y sales de los mismos según la presente invención que son efectivos para prevenir la oligomerización de tau; y uno o más excipientes.

Para los propósitos de la presente invención, los términos "excipiente" y "vehículo" se usan indistintamente a lo largo de la descripción de la presente invención y dichos términos se definen en la presente memoria como "ingredientes que se usan en la práctica de formular una composición farmacéutica segura y efectiva".

El formulador comprenderá que los excipientes se utilizan principalmente para servir en la administración de un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, sirviendo no solo como parte del vehículo general para la administración, sino también como un medio para lograr una absorción efectiva por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser un relleno inerte, o un excipiente

como se usa en la presente memoria puede ser parte de un sistema o recubrimiento estabilizador del pH para asegurar la administración segura de los ingredientes al estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente invención tienen potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como biodisponibilidad oral mejorada.

5 Las presentes enseñanzas también proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente memoria y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos vehículos son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, como, por ejemplo, los descritos en
10 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Tal y como se usa en la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y que no interactúa adversamente con el ingrediente activo. En consecuencia, los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y son biológicamente aceptables.
15 También se pueden incorporar en las composiciones farmacéuticas ingredientes activos suplementarios.

Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar en una forma adecuada para la administración oral como comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una
20 pomada o crema o para administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una única administración de dosificaciones precisas.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales
25 como precipitación, cristalización, liofilización, secado por aspersion o secado por evaporación. El secado por microondas o por radiofrecuencia se puede utilizar para este fin.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc. Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la
30 presente memoria para describir cualquier ingrediente que no sea el o los compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación. Las descripciones de las composiciones farmacéuticas y los métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19^a Edición (Mack Publishing Company, 1995).
35

Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden administrar por vía oral o parenteral, solos o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, aglutinantes o agentes de disgregación de comprimidos, o materiales de encapsulación. Los compuestos se pueden formular de manera convencional, por
40 ejemplo, de manera similar a la utilizada para terapias conocidas para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Las formulaciones orales que contienen un compuesto divulgado en la presente memoria pueden comprender cualquier forma oral utilizada convencionalmente, incluidos comprimidos, cápsulas que contienen partículas, formas bucales, trociscos, pastillas para chupar (incluidas las rellenas de líquido), geles, polvos, soluciones sólidas, multipartículas y nanopartículas, liposomas, películas (incluidos los mucoadhesivos), óvulos, aerosoles y líquidos, suspensiones o soluciones orales. En los polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido, que es una mezcla con un compuesto finamente dividido. En los comprimidos, un compuesto divulgado en la presente memoria puede mezclarse con un vehículo que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactarse en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden
45 contener hasta un 99 % del compuesto.
50

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden emplear como rellenos en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o
55 agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre. Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de rápida disolución y rápida disgregación como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).
60

Las cápsulas pueden contener mezclas de uno o más compuestos divulgados en la presente memoria con relleno(s) inerte(s) y/o diluyente(s) tales como almidones farmacéuticamente aceptables (p. ej., almidón de maíz, patata o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo (p. ej., celulosas cristalinas y
65

microcristalinas), harinas, gelatinas, gomas y similares.

Las formulaciones de comprimido útiles se pueden preparar mediante métodos convencionales de compresión, granulación húmeda o granulación seca y utilizan diluyentes, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes modificadores de superficie (incluidos los tensioactivos), agentes de suspensión o estabilización farmacéuticamente aceptables, incluidos, pero no limitados a, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidina, ácido alginico, goma arábiga, goma xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico. Los agentes modificadores de la superficie incluyen agentes modificadores de la superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de la superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio y magnesio y trietanolamina. Las formulaciones orales de la presente memoria pueden utilizar formulaciones estándar de liberación prolongada o retardada para alterar la absorción del compuesto o compuestos. La formulación oral también puede consistir en administrar un compuesto divulgado en la presente memoria en agua o zumo de frutas, que contiene solubilizantes o emulsionantes apropiados según sea necesario.

Los vehículos líquidos se pueden usar para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y para administración por inhalación. Un compuesto de las presentes enseñanzas se puede disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico o una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores y osmorreguladores. Los ejemplos de vehículos líquidos para administración oral y parenteral incluyen, pero no se limitan a, agua (que contiene en particular aditivos como se describe en la presente memoria, p. ej., derivados de celulosa como una solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluidos alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, p. ej., glicoles) y sus derivados, y aceites (p. ej., aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral, el vehículo puede ser un éster oleoso como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles se usan en composiciones en forma de líquido estéril para administración parenteral. El vehículo líquido para las composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, se pueden utilizar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma líquida o sólida.

Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En dicha forma, la composición farmacéutica se puede subdividir en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto. Las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas precargadas o sobres que contienen líquidos. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de dichas composiciones en forma envasada. Dicha forma de dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 1 mg/kg de compuesto hasta aproximadamente 500 mg/kg de compuesto, y puede administrarse en una única dosis o en dos o más dosis. Dichas dosis se pueden administrar de cualquier manera útil para dirigir el o los compuestos al torrente sanguíneo del receptor, incluso por vía oral, mediante implantes, por vía parenteral (incluidas inyecciones intravenosas, intraperitoneales y subcutáneas), por vía rectal, vaginal y transdérmica.

Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de un estado de enfermedad o trastorno en particular, se entiende que una dosificación efectiva puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, del modo de administración y de la gravedad de la afección que se está tratando, así como de los diversos factores físicos relacionados con el individuo que se está tratando. En las aplicaciones terapéuticas, un compuesto de las presentes enseñanzas se puede proporcionar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosificación a utilizar en el tratamiento de un individuo específico típicamente debe ser determinada subjetivamente por el médico tratante. Las variables implicadas incluyen la afección específica y su estado, así como el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente.

En algunos casos, puede ser deseable administrar un compuesto directamente en las vías respiratorias del paciente, utilizando dispositivos tales como, pero no limitados a, inhaladores de dosis medidas, inhaladores operados por la respiración, inhaladores de polvo seco multidosis, bombas, dispensadores de pulverización nebulizada accionados por presión, dispensadores de aerosol y nebulizadores de aerosol. Para la administración

por inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden formular en una composición líquida, una composición sólida o una composición en aerosol. La composición líquida puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas disueltos, parcialmente disueltos o suspendidos en uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables y puede administrarse, por ejemplo, mediante una bomba o un dispensador de pulverización nebulizada accionado por presión. Los disolventes pueden ser, por ejemplo, solución salina isotónica o agua bacteriostática. La composición sólida puede ser, a modo de ilustración, una preparación en polvo que incluye uno o más compuestos de las presentes enseñanzas entremezclados con lactosa u otros polvos inertes que son aceptables para uso intrabronquial y puede administrarse, por ejemplo, mediante un dispensador de aerosol o un dispositivo que rompe o perfora una cápsula que encierra la composición sólida y libera la composición sólida para inhalación. La composición de aerosol puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas, propulsores, tensioactivos y codisolventes, y puede administrarse, por ejemplo, mediante un dispositivo de dosis medida. Los propulsores pueden ser un clorofluorocarbono (CFC), un hidrofluoroalcano (HFA) u otros propulsores que sean fisiológica y ambientalmente aceptables.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o ésteres de los mismos se pueden preparar en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo, como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen típicamente un conservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En algunas realizaciones, la forma puede esterilizarse y su viscosidad le permite fluir a través de una jeringa. La forma preferiblemente es estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y puede preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco en polvo, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

Los comprimidos también pueden contener opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferiblemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes para el enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, desde aproximadamente el 10 % en peso hasta aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, desde aproximadamente el 0 % en peso hasta aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente el 2 % en peso hasta aproximadamente el 10 % en peso de disgregante y desde aproximadamente el 0,25 % en peso hasta aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos pueden estar comprimidas directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden estar alternativamente, granuladas en húmedo, seco o fundidas, solidificadas por fusión o extruídas antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede

comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso se puede encapsular.] La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

- 5 Las formulaciones anteriores para los diversos tipos de administración analizados anteriormente se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de EE. UU. No. 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma et al, Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en WO 00/35298.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía transdérmica, es decir, administrarse a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los conductos corporales, incluidos los tejidos epiteliales y mucosales. Dicha administración puede llevarse a cabo utilizando los compuestos de las presentes enseñanzas, incluidas las sales, hidratos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

20 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

25 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o en forma seca para utilizarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos.

30 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede lograr fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. La solubilidad de los compuestos de la divulgación utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

35 Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen microesferas de PGLA (Polímero Ácido Poliglicólico-Láctico).

40 La administración transdérmica se puede lograr mediante el uso de un parche transdérmico que contiene un compuesto, tal como un compuesto divulgado en la presente memoria, y un vehículo que puede ser inerte al compuesto, puede no ser tóxico para la piel y puede permitir la administración del compuesto para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede adoptar cualquier número de formas, tales como cremas y ungüentos, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser adecuadas las pastas compuestas por polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el compuesto.

50 Se puede usar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el compuesto en el torrente sanguíneo, como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el compuesto con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el compuesto. En la literatura se conocen otros dispositivos oclusivos. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración [véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre 1999).] Otros medios para la administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (p. ej., Powderject™, Bioject™, etc.).

60 Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal o vaginal en forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorios se pueden hacer a partir de materiales tradicionales, incluida la manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio y glicerina. También se pueden usar bases de supositorios solubles en agua, como polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

65 Las formulaciones de lípidos o las nanocápsulas se pueden usar para introducir compuestos de las presentes

enseñanzas en las células huésped *in vitro* o *in vivo*. Las formulaciones de lípidos y las nanocápsulas se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar de forma intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente, un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir un vapor fino), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 10 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente 15 alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o extender la liberación del principio activo, uno o varios propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

20 Antes de su uso en una formulación de suspensión o polvo seco, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). [Esto puede lograrse mediante cualquier método de trituración adecuado, como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por aspersión.

25 Se pueden formular cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blíster y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como 1-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente este último. Otros 30 excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de 35 propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol. Se pueden añadir sabores adecuados, como mentol y levomentol, o edulcorantes, como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o 40 modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-co-glicólico (PGLA)). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que entrega una cantidad medida. Las unidades según la invención se disponen típicamente para administrar una 45 dosis medida que se puede administrar en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, con pH ajustado y estéril. 50 Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y en el oído incluyen ungüentos, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (p. ej., silicona), obleas, lentes y sistemas de particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico; un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa; o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, 55 goma gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como 60 ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración antes mencionados.

Se ha encontrado que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la 65 mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más utilizadas para estos fines

son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las Solicitudes de Patentes Internacionales No. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

5 Para aumentar la eficacia de los compuestos de las presentes enseñanzas, puede ser deseable combinar un compuesto con otros agentes efectivos en el tratamiento de la enfermedad diana. Por ejemplo, otros compuestos activos (es decir, otros ingredientes o agentes activos) efectivos para tratar la enfermedad diana pueden administrarse con compuestos de las presentes enseñanzas. Los otros agentes pueden administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes a los compuestos divulgados en la presente memoria.

10 Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden ser útiles para el tratamiento o inhibición de una afección o trastorno patológico en un mamífero, por ejemplo, un sujeto humano. En consecuencia, las presentes enseñanzas proporcionan métodos para tratar o inhibir una afección o trastorno patológico proporcionando a un mamífero un compuesto de las presentes enseñanzas que incluye su sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de las presentes enseñanzas en combinación o asociación con vehículos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos o terapias terapéuticamente efectivos para el tratamiento o inhibición de la afección o trastorno patológico.

20 Los ejemplos no limitativos de composiciones según la presente invención incluyen desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1.000 mg de uno o más de los compuestos de la divulgación según la presente invención y uno o más excipientes; desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg de uno o más de los compuestos de la divulgación según la presente invención y uno o más excipientes; y desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más de los compuestos de la divulgación según la presente invención; y uno o más excipientes.

25 Para la administración a pacientes humanos, para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, por supuesto, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total mayor que la administración intravenosa. La dosificación diaria total de la sal/solvato del compuesto de fórmula I o del compuesto de fórmula II (ingrediente activo) generalmente estará en el rango de 1 mg a 1 gramo, preferiblemente de 1 mg a 250 mg, más preferiblemente de 10 mg a 100 mg. La dosificación diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas. La presente invención también abarca composiciones de liberación sostenida. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este rango, como los bebés y los ancianos.

30 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar una respuesta deseada óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención se estipula mediante y dependen directamente de (a) la características únicas del compuesto quimioterapéutico y el efectos terapéutico o profiláctico particular que se desee alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de la producción de dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

40 Por lo tanto, el experto en la técnica apreciaría, en base a la divulgación proporcionada en la presente memoria, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustan de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerable se puede establecer fácilmente y también se puede determinar la cantidad efectiva que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, al igual que los requisitos temporales para administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque en la presente memoria se ejemplifican determinados regímenes de dosis y administración, estos ejemplos no limitan de ningún modo el régimen de dosis y administración que se puede proporcionar a un paciente en la práctica de la presente invención.

50 Debe señalarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que se va a aliviar y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse, además, que para cualquier sujeto en particular, se deben ajustar los regímenes de dosificación específicos en el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de dosificación que se establecen en la presente memoria son solo ejemplares y no se pretende que limiten el alcance o la puesta en práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse en función de parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca el aumento de la dosis

intrapaciente según lo determine el experto en la técnica. La determinación de las dosificaciones y los regímenes apropiados para la administración del agente quimioterapéutico son bien conocidos en la técnica relevante y el experto en la técnica entenderá que está abarcada una vez que se proporcionen las enseñanzas divulgadas en la presente memoria.

5 Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender a granel, como una dosis unitaria única o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Tal y como se usa en la presente memoria, una "dosis unitaria" es la cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es, por lo general, igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

15 Las cantidades relativas del ingrediente activo, y del vehículo farmacéuticamente aceptable y de cualesquiera ingredientes activos adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo del tipo de animal que se está tratando, del tipo de enfermedad que se está tratando, del sexo y edad del paciente, y del tamaño y condición del sujeto tratado, y depende, además, de la vía por la cual se administrará la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre el 0,1 % y el 100 % (p/p) de ingrediente activo.

20 Los compuestos de la divulgación y las variantes marcadas isotópicamente de los mismos, pueden ser útiles para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística /encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos. Los medios para detectar marcajes son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los marcajes isotópicos pueden detectarse mediante técnicas de imagenología, películas fotográficas o contadores de centelleo. En una realización preferida, el marcaje se detecta in vivo en el cerebro del sujeto mediante técnicas de imagenología, por ejemplo, utilizando sondas de imagenología de tecnología de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT).

35 El compuesto marcado de la invención contiene preferiblemente al menos un radionúclido como marcaje. Todos los radionúclidos emisores de positrones son candidatos para su uso. En el contexto de esta invención, el radionúclido se selecciona preferiblemente de ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{32}S , ^2H , y ^3H , más preferiblemente de ^{11}C , y ^{18}F . El trazador se puede seleccionar de acuerdo con el método de detección elegido.

40 Antes de llevar a cabo el método de la presente invención, se administra una cantidad diagnósticamente efectiva de un compuesto de la invención marcado o no marcado a un cuerpo vivo, incluido un ser humano. La cantidad diagnósticamente efectiva del compuesto de la invención marcado o no marcado que se administrará antes de llevar a cabo el método in vivo de la presente invención está dentro de un rango de 0,1 ng a 100 mg por kg de peso corporal, preferiblemente dentro de un rango de 1 ng a 10 mg por kg de peso corporal.

45 Procedimientos

Los siguientes procedimientos se pueden utilizar para evaluar y seleccionar compuestos como inhibidores de la formación de oligómeros de tau.

50 Métodos de ensayo in vitro

Se purificaron construcciones bacterianas de tau 4R2N humana recombinante (la isoforma más grande de tau en el sistema nervioso central, 441 aminoácidos de longitud, Seq. ID 1) con etiquetas de epítipo 6X-His o StrepII N-terminal a partir de lisado bacteriano usando condiciones desnaturalizantes para preparar tau en su forma monomérica.

60 Ensayo de ALA: se usó el ensayo AlphaLisa (ALA) como un cribado primario para identificar compuestos que inhiben la formación de oligómeros de tau. Es un ensayo basado en perlas que solo da una señal cuando las perlas están muy cerca unas de otras. Cuando el monómero de tau (diana) se incubaba, forma agregados de orden superior (dímero, trímero, tetrámero, etc.) de modo que cuando las perlas donantes yceptoras se unen a las etiquetas epitópicas de tau, están muy cerca y generan la señal.

65 La diana tau (mezcla igual de cada construcción a 300 nM) se preparó en tampón (Tris-HCl pH 7,4) y se incubó en placas de 96 pocillos a temperatura ambiente durante 4 horas con control de vehículo (DMSO) y un rango de dosis de un compuesto de la divulgación (0,098 uM - 50 uM). Las perlasceptoras y las perlas donantes de

5 AlphaLisa con ligandos para las etiquetas epitópicas (Perkin Elmer) se diluyeron (20 ug/mL finales por perla) en tampón de perlas (HEPES 25 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, Tween-20 al 0,1 %), se añadieron a los pocillos y se incubaron 1 hora a temperatura ambiente. El control positivo (diana no incubada) y el blanco (sin tau) se prepararon y mezclaron con perlas en tampón de perlas y la placa se leyó inmediatamente usando el lector de placas EnVision (Perkin Elmer).

10 Ensayo CONFA: Ensayo de confirmación (CONFA) usado como un cribado secundario para confirmar el mecanismo de acción de los compuestos identificados como aciertos usando el ensayo ALA. El ensayo se realiza utilizando un procedimiento similar al de ALA, excepto que utiliza SDS-PAGE para la visualización y cuantificación del monómero de tau y las especies agregadas (dímero, trímero, tetrámero, pentámero, etc.). Solo se necesita una única construcción de tau sin etiquetas epitópicas, pero el ensayo también puede usar la misma diana preparada para el ensayo ALA.

15 Para el ensayo CONFA, se preparó la diana Tau (300 nM) en tampón (Tris-HCl pH 7,4) y se incubó a temperatura ambiente durante 3 horas con control de vehículo (DMSO) y un rango de dosis de compuesto de la divulgación (0,098 uM - 50 uM). Las muestras se mezclaron con un volumen igual de tampón de muestra 2x SDS (SDS al 4 %, glicerol al 20 %, azul de bromofenol al 0,004 %, Tris HCl 125 mM, pH 7,0) para resolver el monómero de tau y los oligómeros unidos por disulfuro en geles de poliacrilamida con un gradiente del 4-20 % (Biorad) junto con control positivo (diana tau no oligomerizado). Los geles se tiñeron con la Tinción de Geles Fluorescente Oriole (BioRad) y se tomaron imágenes usando el sistema FluorChem R (Protein Simple). Se usó el software AlphaView (Protein Simple) para la cuantificación de monómeros y oligómeros de tau.

25 Los datos proporcionados para los compuestos que eran solubles en las soluciones de ensayo descritas en la presente memoria se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4:

Ejemplo	ALA, Cl ₅₀ (uM)	CONFA, Cl ₅₀ (uM)
Ej. 1	1,9	4,18
Ej. 2	5,78	31,9
Ej. 3	9,93	8,94
Ej. 4	7,8	3,19
Ej. 6		59,2
Ej. 7	9,6	12,1
Ej. 9	6,89	62,4
Ej. 10	26,3	
Ej. 11	17,1	57
Ej. 13	13,6	
Ej. 14	6,25	22,3
Ej. 15 (no reivindicado)	3,72	7,6
Ej. 16	4,53	1,7
Ej. 17 (no reivindicado)	24,1	
Ej. 18 (no reivindicado)	4,5	
Ej. 19 (no reivindicado)	8,05	
Ej. 20	1,9	4,18
Ej. 21	5,14	5,67

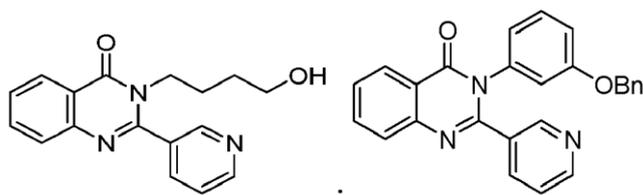
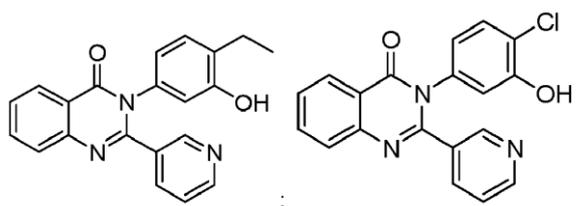
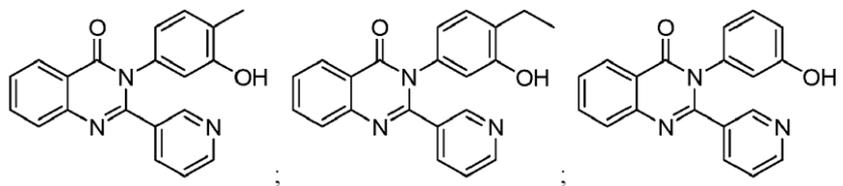
30 Se trataron cuatro grupos de ratones htau (n=25 por grupo) de 2,5 a 6,5 meses de edad con 0, 10, 40 y 100 mg/kg del compuesto TO-0582 molido en el pienso. El estudio se realizó de forma independiente y ciega. El punto final primario del estudio fue la reducción de los agregados de tau insolubles en los cerebros de los ratones con significación estadística. El tratamiento con el compuesto redujo la tau insoluble en todas las dosis, y se logró una reducción de la tau insoluble con significación estadística con las dosis de 40 mg/kg y 100 mg/kg en los ratones macho (los ratones htau hembra en este estudio no desarrollaron patología sobre los seis meses de edad). Los métodos para los análisis bioquímicos de tau utilizados en este estudio se han descrito previamente (Acker CM et al. Sensitive quantitative assays for tau and phospho-tau in transgenic mouse models. Neurobiol Aging. 2013. 34:338). Los resultados de la Figura 1 muestran la eficacia in vivo del compuesto para reducir la patología tau. Los niveles de tau insoluble en las cortezas de los ratones htau tratados con el compuesto TO-0582 (ejemplo 21) se

- 5 determinaron utilizando el anticuerpo monoclonal (mAb) para tau global DA31. Estos valores se normalizaron respecto a tau total en los lisados de la corteza de cada ratón. Las barras de error indican el error estándar de la media. Los valores de P de las comparaciones de los grupos tratados con 10, 40 o 100 mg/kg de TO-0582 con el grupo de control (barra blanca, 0 mg/kg) son 0,0503 (barra rayada horizontal, 10 mg/kg), 0,0154 (barra rayada diagonal, 40 mg/kg) y 0,0488 (barra rayada vertical, 100 mg/kg). * indica un valor de $P < 0,05$. El compuesto de ensayo, en todas las dosis, fue bien tolerado durante el transcurso del estudio y no causó efectos tóxicos sobre el peso, el comportamiento o la morbilidad.
- 10 Las dosis diarias adecuadas del compuesto para el tratamiento terapéutico de seres humanos son aproximadamente 0,01-100 mg/kg de peso corporal en administración oral y 0,001-100 mg/kg de peso corporal en administración parenteral. Sin embargo, para cualquier composición farmacéutica utilizada en la invención, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de modelos animales. Las curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas animales se utilizan entonces para determinar las dosis de ensayo para los estudios clínicos iniciales en seres humanos. En las determinaciones de seguridad para cada composición, la dosis
- 15 y la frecuencia de administración deben cumplir o superar las previstas para el uso en el ensayo clínico.
- Otros factores a considerar son el procedimiento de dosificación, las condiciones de un paciente o un sujeto animal, como la edad, el peso corporal, el sexo, la sensibilidad, la alimentación, el período de dosificación, los fármacos utilizados en combinación, la gravedad de la enfermedad. El ensayo puede determinar la dosis y los tiempos de
- 20 dosificación apropiados bajo ciertas condiciones en base a los índices descritos anteriormente, pero puede refinarse y decidirse en última instancia de acuerdo con el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente (edad, estado general, gravedad de los síntomas, sexo, etc.) de acuerdo con técnicas clínicas estándar.
- 25 La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones de la invención pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en animales experimentales, p. ej., mediante la determinación de la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente efectiva para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre DE50/DL50. Se prefieren las composiciones que presenten índices terapéuticos grandes.
- 30 La duración del tratamiento puede ser a corto plazo, p. ej., varias semanas (por ejemplo, 10-14 semanas), o a largo plazo hasta que el médico tratante considere que ya no es necesaria una administración adicional para obtener un beneficio.

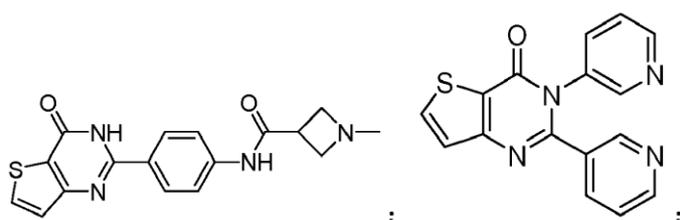
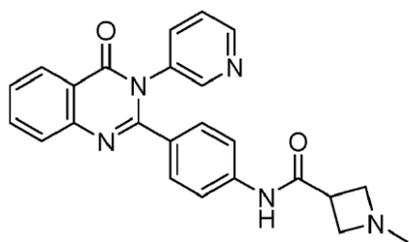
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de las siguientes estructuras:

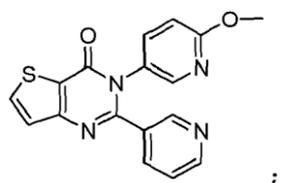
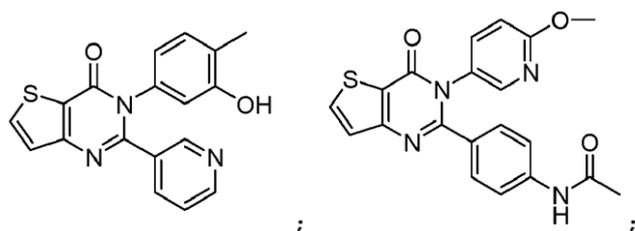
5

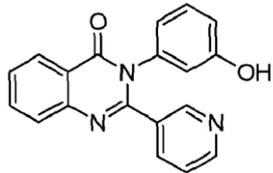
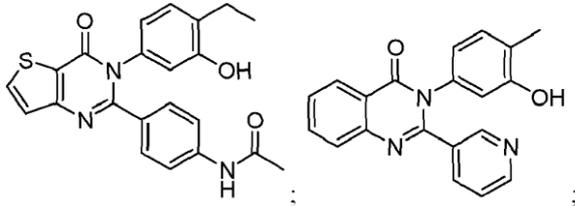


10

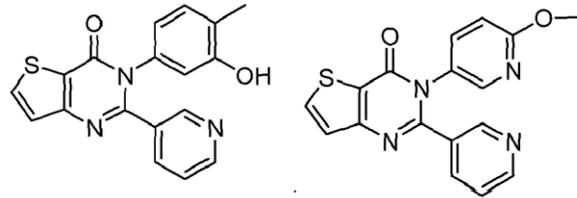
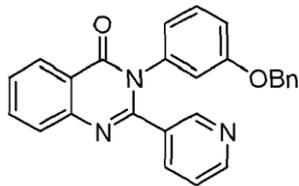


15

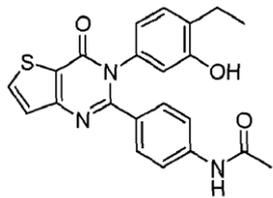




5



10 o



15 incluidos enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y complejos del mismo.

2. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección que implica la formación de oligómeros de tau que comprende una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

3. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2 en donde la enfermedad o afección se selecciona de enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos y enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau.

30

4. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que implica la formación de oligómeros de tau, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo

farmacéuticamente efectivo.

5. Un compuesto para su uso según la reivindicación 4 en donde la enfermedad o afección se selecciona de enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos y enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau.

6. Un compuesto para su uso según la reivindicación 4 que comprende además administrar junto con dicho compuesto, o por separado, una cantidad efectiva de otro compuesto, que se cree que es útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer cuando se administra junto con un compuesto de la presente invención, tal como Donepezilo (Aricept®), Galantamina (Razadyne®), Memantina (Namenda®), Rivastigmina (Exelon®) Donepezilo/Memantina (Namzaric®), AC-1204 (triglicérido caprílico), ACI-35, AD-4833/TOMM40, aducanumab (BIIB037), ALZ-801, ANAVEX 2-73/donepezilo, AVN-101, AVN-322, AVP-786, AVP-923, AZD3293, azeliragon (TTP488), BAN2401, BI 409306, bisnorcimserina, briostatina-1, CAD106, CPC-201, crenezumab, E2609, ELND005, enceniclina, gantenerumab, GC021109, idalopirdina, Inmunoglobulina, JNJ-54861911, LMTX, Lu-AF20513, LY3002813 (N3pG-Aβ mAb), MEDI1814, agonista de mGlu2, MK-7622, MK-8931, MSDC-0160, NIC-515, PF-05212377, PF-06648671, Posiphen® (R-fenserina), PTI-80, RG1577, RG7345, rilapladib, RVT-101, RVX208, SAR228810, sGC 1061 (nometiazol), solanezumab, SUVN-502, SUVN-G3031, T-817MA, T3D-959, TPI 287 (abeotaxano), UB-311, y VX-745.

7. Un compuesto para su uso según la reivindicación 4 o una composición farmacéutica según la reivindicación 2 en donde la enfermedad o afección se selecciona de enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos y enfermedades que implican la formación de oligómeros de tau.

8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 4 que también comprende administrar junto con dicho compuesto, o por separado, una cantidad efectiva de otro compuesto, que se cree que es útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer cuando se administra junto con un compuesto de la presente invención, tal como Donepezilo (Aricept®), Galantamina (Razadyne®), Memantina (Namenda®), Rivastigmina (Exelon®) Donepezilo/Memantina (Namzaric®), AC-1204 (triglicérido caprílico), ACI-35, AD-4833/TOMM40, aducanumab (BIIB037), ALZ-801, ANAVEX 2-73/donepezilo, AVN-101, AVN-322, AVP-786, AVP-923, AZD3293, azeliragon (TTP488), BAN2401, BI 409306, bisnorcimserina, briostatina-1, CAD106, CPC-201, crenezumab, E2609, ELND005, enceniclina, gantenerumab, GC021109, idalopirdina, Inmunoglobulina, JNJ-54861911, LMTX, Lu-AF20513, LY3002813 (N3pG-Aβ mAb), MEDI1814, agonista de mGlu2, MK-7622, MK-8931, MSDC-0160, NIC-515, PF-05212377, PF-06648671, Posiphen® (R-fenserina), PTI-80, RG1577, RG7345, rilapladib, RVT-101, RVX208, SAR228810, sGC 1061 (nometiazol), solanezumab, SUVN-502, SUVN-G3031, T-817MA, T3D-959, TPI 287 (abeotaxano), UB-311, y VX-745.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el diagnóstico de una enfermedad que implica la formación de oligómeros de tau, en donde el diagnóstico comprende usar sondas de imagenología de tecnología de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT) y escanear al paciente con un sistema de imagenología (PET) o SPECT, en donde el compuesto de la reivindicación 1 comprende además al menos un radionúclido como marcador.

10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9 que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9 o 10 en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad de Alzheimer, complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo–demencia, demencia con granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística / encefalopatía traumática crónica, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, síndrome de Down, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de la neurona motora no de Guam con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide

cerebral de proteínas priónicas, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia solo de ovillos.

FIGURA 1

