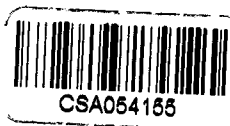


Organización CSA Ltda



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA



Q7  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**  
No. / Ref.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

**09-127716**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y SU USO  
COMO INHIBIDORES DE BACE"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB Y ASTEX  
THERAPEUTICS LTD.

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA Y CAMBRIDGE  
INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

**10 NOV 2009**

99/

(FORMA P 10)

Com. No. Pajo Excl.  
en 15-12-2009

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-127716- -00000-0000

Fecha: 2009-11-10 16:20:10 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

### SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

### SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD.**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia y 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia y Cambridge, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Suecia e Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **CHESSARI, Gianni; CONGREVE, Miles Stuart; HOLENZ, Jörg; MURRAY, Christopher; PATEL, Sahil; RAKOS, Laszlo y ROTTICCI, Didier.**

Dirección: Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, Gran Bretaña y AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña y Suecia

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2008/050563

Fecha: 14-05-08

Publicación Internacional No. WO 2009/022961 A1

Fecha: 19-02-09

⑥

Título (54) **“DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE”**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04. A61K 31/437 A61P 25/28

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US  
US

(32) Fecha

15-05-07  
05-07-07

(31) Número de Solicitud

60/938,005  
60/948,007

⑨

Comprobante de Pago No. 09 -77,260

Fecha: 13 de octubre de 2009

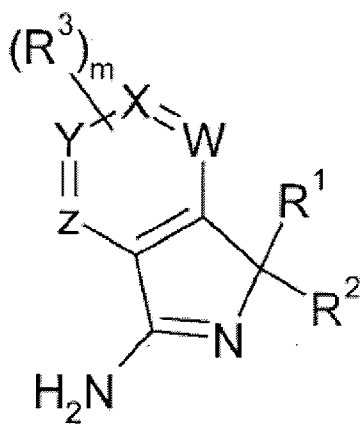
10

# ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

## FIGURA CARACTERISTICA:



I

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,260  
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-127716- -00000-0000

Fecha: 2009-11-10 16:20:10 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO      | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|----------------|-------|--------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | RECIBO DE CAJA |       |        | 76955    | 13/10/2009 | 8,133,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 540,000.00  |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



## **ANEXO**

Los documentos que acreditan la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de las sociedades peticionarias, que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se están presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

---

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

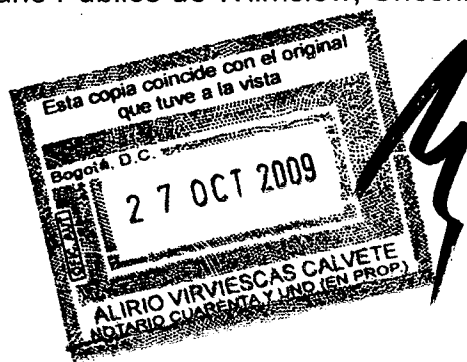
#### Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,  
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



  
**MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.**  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

## APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte  
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

### Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello  
Aparece el Sello de la Oficina  
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma  
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



*Martha Lucia Arciniegas*  
**MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.**  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

250168  
MARTIN ARANIEGAS  
COPIA FIRMADA EN EL  
DOCUMENTO DE EMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el original  
que tuve a la vista

Bogotá, D.C. 27 OCT 2009

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE  
SECRETARIO DE DEFENSA Y FUERZAS ARMADAS

250168  
MARTIN ARANIEGAS  
COPIA FIRMADA EN EL  
DOCUMENTO DE EMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje  
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier otro poder que cualquiera de ellos otorgue en nuestro nombre.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 in Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES  
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció  
Simon Richard Reeves, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,  
la compañía nombrada en el documento que  
antecede, una sociedad debidamente organizada y  
existente conforme a las leyes de Suecia  
, domiciliada en la  
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151  
85 Sodertalje, Suecia,  
legalmente constituida para un período de duración  
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social  
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha  
Compañía para conferir este poder; que el sello  
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en  
representación de la expresada Compañía, es el  
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se  
confiere este instrumento está comprendido dentro  
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Stockholm  
, con fecha Oct. 31/1913  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella  
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

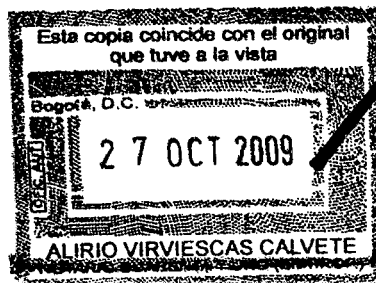
Notary Public (Notario Público).

On this 26<sup>th</sup> day of July, 2004,  
personally Simon Richard Reeves  
came  
to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the a  
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,  
the company named within, a Corporation organized  
and existing under the laws of Sweden  
, domiciled at  
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,  
Sweden  
legally constituted for a period of tenure not yet  
expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to  
confer this power of attorney; that the seal affixed  
hereunto by the deponent in the name and on behalf  
of said Corporation is the corporate seal thereof; and  
that the purpose for which this instrument is granted  
is included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at  
STOCKHOLM  
under date of 31 October 1913  
and hereby certifies that under the laws of said State  
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that  
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsueh  
Notary Public  
Wilkes-Barre  
Cheshire  
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**  
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**  
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté  
the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

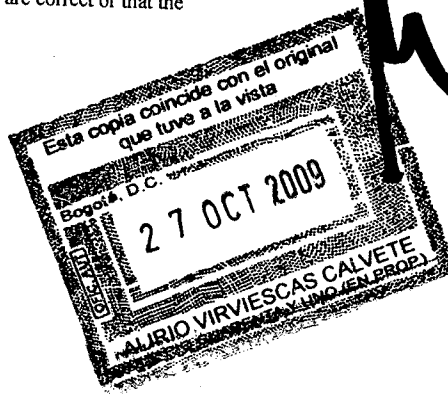
9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



TRADUCCION OFICIAL No. 2008-06-10-408  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Peter Coleman Fletcher

Notario Público en y para Cambridge, Inglaterra

Mi comisión es de por vida.



## APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte  
Este documento público
2. ha sido firmado Peter Coleman Fletcher
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

### CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 19 de mayo de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: **H782297**
9. Sello/Estampilla:  
Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)  
R. Bawden  
Por el Secretario de Estado.

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de junio de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA  
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

Los abajo firmados,

Astex Therapeutics Ltd

con domicilio en

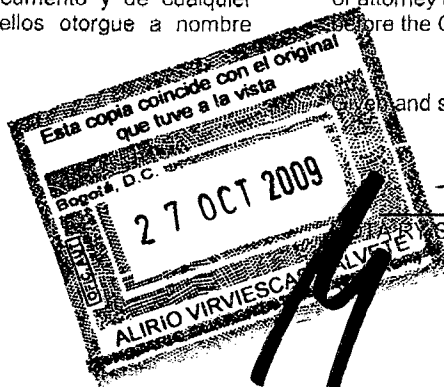
43C Cambridge Science Park  
Milton Road, Cambridge  
CB4 0QA, U.K.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned,

Astex Therapeutics Ltd.

domiciled at

436 Cambridge Science Park  
Milton Road, Cambridge,  
CB4 0QA, U.K.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals; to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

and signed this 13<sup>th</sup> day of May 2008

SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Harren Jhoti, CEO

## CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Reino Unido  
Ciudad Cambridge

Hoy 13 de Mayo de 2008 compareció  
Dr. Harren Jhoti, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es Presidente

de Astex Therapeutics  
Ltd la compañía nombrada en  
el documento que antecede, una sociedad  
debidamente organizada y existente conforme a las  
leyes de Inglaterra

domiciliada en la ciudad de Cambridge,  
legalmente constituida para un  
período de duración que aún no ha terminado, que  
ejerce su objeto social; conforme a las leyes de

Inglaterra  
que el declarante está autorizado por dicha  
Compañía para conferir este poder; que el sello  
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en  
representación de la expresada Compañía, es el  
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se  
confiere este instrumento está comprendido dentro  
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Cardiff  
U. K., con fecha 8 Marzo de 2006.

y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella  
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)

*Handwritten signature: Peter Coleman Festerher*

*Handwritten text: PETER COLEMAN FESTERHER*

*Handwritten text: Notary Public in and for*

*Handwritten text: Cambridge City*

*Handwritten text: by Commission expires at death.*

## NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United Kingdom  
City of Cambridge

On this 13<sup>th</sup> day of May, 2008  
personally  
came Dr Harren Jhoti

to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the Chief  
Executive Officer of Astex Thera-  
peutics Ltd., the company named

within, a Corporation organized and existing under  
the laws of England

domiciled at the City of Cambridge  
legally constituted for a period of tenure not yet  
expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of England

that the deponent is authorized by said Company to  
confer this power of attorney; that the seal affixed  
hereunto by the deponent in the name and on behalf  
of said Corporation is the corporate seal thereof, and  
that the purpose for which this instrument is granted  
is included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at

Cardiff U. K., under date of  
8<sup>th</sup> March 2006, and hereby

certifies that under the laws of said State the  
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the  
facts therein contained are true, which he attests.



**APOSTILLE**  
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Peter C Fletcher**  
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**  
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté  
6. the/le **19 May 2008**

5. at London/à Londres

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

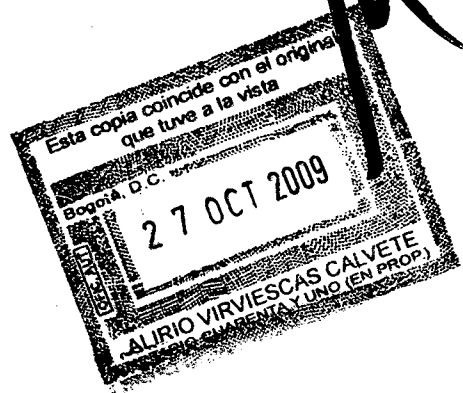
8. Number/sous No **H782297**

10. Signature: **R. Bawden**

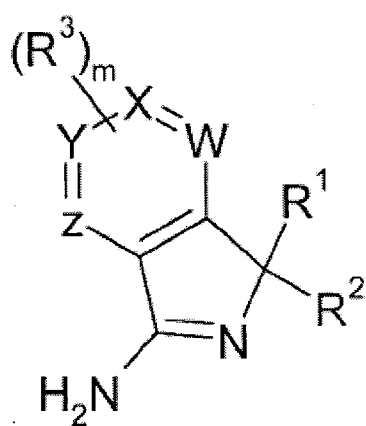
9. Stamp:  
timbre:



*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



I

===== IDENTIFICAS =====

NUTRIVIT  
= SIGNOS REGISTRABLES  
===== CONTENIDA =====

NUTRIVITACEL  
30 N AROMAS Y SABORES TECNICOS  
30 N CHARLOTTE MEIERS LTDA 342052 16/10/2017 07 28467 CONCESION SIN ESTADO 93 402313

===== P A R E C I D A S =====

30 M PRODUCTOS QUAKER S.A. 121171 01/08/1993 92 262320 CONCESION  
30 M INDUSTRIAS ALIMENTARIAS N 121172 01/08/2003 92 262319 CONCESION SIN ESTADO 92 347373  
30 M ALARCON FONSECA WILMA ELI 01/01/1900 92 347373 SIN ESTADO 92 252336 CONCESION

30 M NUTRIVIT S. EN C. 328469 23/02/2017 06 32663 CONCESION  
30 M PRODUCTOS QUAKER S.A. 120123 15/01/2003 92 242788 CONCESION SIN ESTADO 92 206980  
30 M DIAZ ULDAICO OLAYA 01/01/1900 92 349696 SIN ESTADO 92 311407 CONCESION

30 M LAGORATORIOS KIDGEN DE CO 165314 29/06/2014 92 311407 CONCESION SIN ESTADO 92 349704  
30 M LAGORATORIOS KIDGEN DE CO 01/01/1900 92 349704 SIN ESTADO 06 89007 ARMANDO  
30 M LAGORATORIOS KIDGEN DE CO 248699 24/01/2012 92 360738 CONCESION

30 M THE QUAKER OATS COMPANY 248712 31/01/2012 92 360741 CONCESION  
30 M THE QUAKER OATS COMPANY 248699 24/01/2012 92 360738 CONCESION  
30 M LAGORATORIOS KIDGEN DE CO 144820 05/01/2004 92 362450 CONCESION

30 M SUCCESORES DE JOSE JESUS R 144820 05/01/2004 92 362450 CONCESION  
30 M DIETESYN LTDA. 144882 30/12/2003 92 363437 CONCESION SIN ESTADO 92 363437  
30 M ARISTOBULO RUIZ RIAO 3331328 23/02/2017 06 67455 CONCESION

30 M HERNANDEZ JORAMILLO JOHN 359843 30/03/2015 04 61521 CONCESION  
30 M NUTRIVIT S. EN C. 328467 23/02/2017 06 32663 CONCESION  
30 M BELANDIA Y CIA. S. EN C. 328467 23/02/2017 06 32663 CONCESION

30 M LIDIA DERMAL MENDEZ 92 44062 CONCESION  
30 M GRUPO UNIPARM S.A. Y/O L 345731 07/11/2017 07 41458 CONCESION  
30 M ALIMENTOS NUTRAREN S.A. 381381 14/05/2019 08 98770 CONCESION

30 M LAGORATORIOS MAND PHARMA L 384490 28/11/2018 07 12344 CONCESION  
30 M ALBERTO GOMEZ JUAN RICARD 264801 16/04/2013 97 65866 CONCESION  
30 M PAMPA LTDA. 264801 16/04/2013 97 65866 CONCESION

30 M SERRANO GOMEZ JUAN RICARD 264801 16/04/2013 97 65866 CONCESION SIN ESTADO 93 415490  
30 M ANGEL ALBERTO CARDENAS AL 255888 04/07/2012 01 90252 CONCESION  
30 M GENERAL FUNDS CORPORATION 77096 04/07/1982 92 127831 CONCESION

30 M HENAO JESUS ALVAREZ 93274 21/06/1988 92 158524 CONCESION  
30 M STELLA PHARMACEUTICAL CAN 293153 25/02/2015 04 38494 CONCESION  
30 M 62227 06/09/1986 92 62227 CONCESION

30 M 72739 15/12/2000 92 72739 CONCESION  
30 M PEPISCO, INC. 223083 94 51785 CONCESION  
30 M P. FERRERO & C. S.P.A. 86459 30/01/1986 92 146222 CONCESION

30 M MADISCO NACIONAL DE DISTR 09 124175 PUBLICACION  
30 M LAGORATORIOS METLEN PHARM 340579 29/08/2017 06 126348 CONCESION  
30 M FERRERO, S.P.A. 124158 09/12/2003 92 253089 CONCESION

30 M FERRERO DNG HIGH 293016 15/12/2014 04 53834 CONCESION  
30 M DONNOCOL LTDA 109808 08/08/1990 92 215027 CONCESION  
30 M THE COCA-COLA COMPANY 132525 26/12/1995 92 218978 CONCESION

NUTRIFERESCO  
DUNNOCOL  
HANUTA  
HANUTA  
ALLNUTRIT

ES NUESTRA ONDA  
NUTRIBASE  
NUTRY BASE  
NUTRIBAR  
EL INDIO NUTARE

NUTRIBUM  
NUTRIBARY  
BARROS NUTIBARA  
NUTRAVENA  
NUTRITIVE DIET  
NUTRITIVES  
NUTREVA  
NUTRIVICOR  
NUTRI-SPELT  
NUTRA BIEN!  
NUTRAVITA  
NUTRAVIT-PLUS  
NUTRAVENA  
NUTRITIVE  
NUTRIBRION  
NUTRE-VIT  
NUTRIBAR  
NUTRIVIDA  
AVENA NUTIVARA MOLIDO  
AVENA NUTIVARA MUELAS  
NUTRI - SPELT  
NUTRIBION  
NUTRIVE  
NUTRIBIGEN  
NUTRI AVENA  
NUTRIVIT  
NUTRIBEL  
NUTRI-BRAN  
AVENA NUTIBARA  
AVENA NUTIBARA

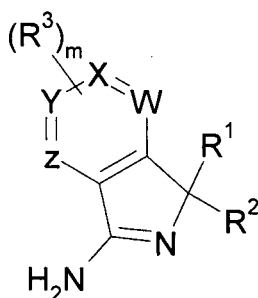
\*\*\*\*\*CONTINUO EN LA SIGUIENTE PAGINA \*\*\*\*\*>

|                                                                               |      |                      |      |              |                                                                                                                                               |             |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------|------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| (21) No. de solicitud:                                                        |      |                      |      |              | (51) Int Cl: C07D 471/04                                                                                                                      |             |
| (22) Fecha de solicitud: 10-11-09                                             |      |                      |      |              | (71) Solicitante(s) <b>ASTRAZENECA AB Y ASTEX TERAPEUTICS LTD.</b>                                                                            |             |
| (30) Prioridad                                                                | (31) | <b>No. Prioridad</b> | (32) | <b>Fecha</b> | (33)                                                                                                                                          | <b>País</b> |
|                                                                               |      | 60/938,005           |      | 15-05-07     |                                                                                                                                               | US          |
|                                                                               |      | 60/948,007           |      | 05-07-07     |                                                                                                                                               | US          |
|                                                                               |      |                      |      |              | (72) Inventor(es) CHESSARI, Gianni; CONGREVE, Miles Stuart; HOLENZ, Jörg; MURRAY, Christopher; PATEL, Sahil; RAKOS, Laszlo y ROTTICCI, Didier |             |
|                                                                               |      |                      |      |              | (74) Apoderado: <b>ALICIA LLORED A RICAURTE</b>                                                                                               |             |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 15-12-09                              |      |                      |      |              | (87) Publicación internacional                                                                                                                |             |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                    |      |                      |      |              | Fecha: 19-02-09                                                                                                                               |             |
| Fecha de presentación de la solicitud: 14-05-08                               |      |                      |      |              | N° publicación: <b>WO 2009/022961 A1</b>                                                                                                      |             |
| No. de solicitud <b>PCT/SE2008/050563</b>                                     |      |                      |      |              |                                                                                                                                               |             |
| (54) Titulo: "DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE" |      |                      |      |              |                                                                                                                                               |             |

Resumen - Reivindicación(es):

**Reivindicación número 1.-**

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>; y donde dicho arilo o heteroarilo se fusiona opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, donde dicho sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>; y donde dicho arilo o heteroarilo se fusiona opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, donde dicho sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y

OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>, y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

W es C o N;

X es C o N;

Y es C o N;

Z es C o N;

siempre que cuando:

W y X sean N, Y y Z sean C;

W e Y sean N, X y Z sean C;

W y Z sean N, X e Y sean C;

X e Y sean N, W y Z sean C;

X y Z sean N, W e Y sean C;

Y y Z sean N, W y X sean C;

W, X e Y sean C, Z sea N;

W, X y Z sean C, Y sea N;

W, Y y Z sean C, X sea N;

X, Y y Z sean C, W = N;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>, y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno y C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>7</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S que esté opcionalmente sustituido con A; siempre que dos grupos R<sup>5</sup> estén presentes en la estructura pueden entonces, opcionalmente, formar juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que esté opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0</sub>-alquilarilo, C<sub>0</sub>-alquilheterociclilo y C<sub>0</sub>-alquilheteroarilo, donde dicho C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0</sub>-alquilarilo, C<sub>0</sub>-alquilheteroarilo o C<sub>0</sub>-alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con uno o más A;

A se selecciona entre oxo, halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CN, OR<sup>9</sup>, C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>0</sub>-alquilarilo, C<sub>0</sub>-alquilheteroarilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0</sub>-alquilheterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OC<sub>2</sub>-alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>(CO)R<sup>10</sup>, O(CO)C<sub>1</sub>-alquilo, (CO)OC<sub>1</sub>-alquilo, COR<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, (CO)C<sub>1</sub>-alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (SO<sub>2</sub>)C<sub>1</sub>-alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde dicho C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>0</sub>-alquilarilo, C<sub>0</sub>-alquilheteroarilo, C<sub>0</sub>-alquilheterociclilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo o C<sub>0</sub>-alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo está opcionalmente sustituido con halo, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, nitro, ciano, OR<sup>9</sup>, C<sub>1</sub>-alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>3</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub>-cicloalquenilo, C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, donde dicho C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>3</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub>-cicloalquenilo, C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres hidroxilo, ciano, halógeno o C<sub>1</sub>-alquilo; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con hidroxilo, C<sub>1</sub>-alquilo, ciano o halógeno;

R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0</sub>-alquilCN, OC<sub>1</sub>-alquilCN, C<sub>0</sub>-alquilOR<sup>8</sup>, OC<sub>1</sub>-alquilOR<sup>8</sup>, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, C<sub>0</sub>-alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2</sub>-alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2</sub>-alquilOC<sub>2</sub>-alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, C<sub>0</sub>-alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1</sub>-alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0</sub>-alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1</sub>-alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2</sub>-alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0</sub>-alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0</sub>-alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1</sub>-alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0</sub>-alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0</sub>-alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2</sub>-alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0</sub>-alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0</sub>-alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1</sub>-alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0</sub>-alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0</sub>-alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2</sub>-alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1</sub>-alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0</sub>-alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0</sub>-alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0</sub>-alquilarilo, C<sub>0</sub>-alquilheteroarilo, C<sub>0</sub>-alquilheterociclilo y OC<sub>2</sub>-alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>2</sub>-alquenilo, C<sub>2</sub>-alquinilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0</sub>-alquilarilo, C<sub>0</sub>-alquilheteroarilo, C<sub>0</sub>-alquilheterociclilo o OC<sub>2</sub>-alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;

como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT X MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 10-12-09

(51) Clasificación Internacional : C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD.**

(72) Inventor(es): CHESSARI, Gianni; CONGREVE, Miles Stuart; HOLENZ, Jörg; MURRAY, Christopher; PATEL, Sahil; RAKOS, Laszlo y ROTTICCI, Didier.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|----------------|--------------------|------------|-----------|
|                | 60/938,005         | 15-05-07   | US        |
|                | 60/948,007         | 05-07-07   | US        |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-12-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 14-05-08

No. de solicitud PCT/SE2008/050563

(87) Publicación internacional

Fecha: 19-02-09

N° publicación: **WO 2009/022961 A1**

(54) Título:

**"DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE"**



R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>, y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno y C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>7</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S que esté opcionalmente sustituido con A; siempre que dos grupos R<sup>5</sup> estén presentes en la estructura pueden entonces, opcionalmente, formar juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que esté opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con uno o más A;

A se selecciona entre oxo, halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CN, OR<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>(CO)R<sup>10</sup>, O(CO)C<sub>1-6</sub>alquilo, (CO)OC<sub>1-6</sub>alquilo, COR<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, (CO)C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (SO<sub>2</sub>)C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo o C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo está opcionalmente sustituido con halo, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, nitro, ciano, OR<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquenilo,

C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres hidroxilo, ciano, halógeno o C<sub>1-3</sub>alquiloxi; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con hidroxilo, C<sub>1-3</sub>alquiloxi, ciano o halógeno;

R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;

como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
19 February 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2009/022961 A1

(51) International Patent Classification:  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/SE2008/050563

(22) International Filing Date: 14 May 2008 (14.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/938,005 15 May 2007 (15.05.2007) US  
60/948,007 5 July 2007 (05.07.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHESSARI, Gianni [IT/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). CONGREVE, Miles Stuart [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). HOLENZ, Jörg [DE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). MURRAY, Christopher [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA

(GB). PATEL, Sahil [GB/GB]; Astex Therapeutics, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA (GB). RAKOS, Laszlo [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). ROTTICCI, Didier [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

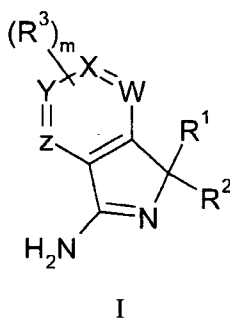
(74) Agent: ASTRAZENECA AB; AstraZeneca Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
— with international search report

(54) Title: PYRROLOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS BACE INHIBITORS



(57) Abstract: This invention relates to novel compounds having the structural formula I below: (I) and to their pharmaceutically acceptable salt, compositions and methods of use. These novel compounds provide a treatment or prophylaxis of cognitive impairment, Alzheimer Disease, neurodegeneration and dementia.

WO 2009/022961 A1

1  
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050563

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><br><b>IPC: see extra sheet</b><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><br><b>IPC: C07D</b><br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br><br><b>SE,DK,FI,NO classes as above</b><br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br><br><b>EPO-INTERNAL, WPI DATA, CHEM.ABS.DATA, PAJ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No.                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO 2006076284 A2 (WYETH), 20 July 2006<br>(20.07.2006), whole document<br><br>---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-53                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO 9911643 A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY),<br>11 March 1999 (11.03.1999), the claims<br><br>---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-53                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO 2006138265 A2 (SCHERING CORPORATION ET AL),<br>28 December 2006 (28.12.2006), see example 7, page<br>59<br><br>---<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-53                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           * Special categories of cited documents:<br/>           "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br/>           "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br/>           "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br/>           "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br/>           "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br/>           "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br/>           "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br/>           "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                            | * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>13 November 2008</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report<br><b>17-11-2008</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Swedish Patent Office<br>Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM<br>Facsimile No. +46 8 666 02 86                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Authorized officer<br><b>Carolina Gómez Lagerlöf / EÖ</b><br>Telephone No. +46 8 782 25 00 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2008)

**CORRECTED VERSION**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050563 .

International patent classification (IPC)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

Download your patent documents at [www.prv.se](http://www.prv.se)

The cited patent documents can be downloaded at [www.prv.se](http://www.prv.se) by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is VDEIOXNZMS.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

28/06/2008

International application No.  
PCT/SE2008/050563

|                             |       |               |            |
|-----------------------------|-------|---------------|------------|
| WO 2006076284 A2 20/07/2006 | AR    | 052458 A      | 21/03/2007 |
|                             | AU    | 2006205127 A  | 20/07/2006 |
|                             | CA    | 2593515 A     | 20/07/2006 |
|                             | CN    | 101103034 A   | 09/01/2008 |
|                             | EP    | 1836208 A     | 26/09/2007 |
|                             | KR    | 20070095948 A | 01/10/2007 |
|                             | NO    | 20073099 B    | 31/07/2007 |
|                             | US    | 20060160828 A | 20/07/2006 |
| -----                       |       |               |            |
| WO 9911643 A1 11/03/1999    | AT    | 221886 T      | 15/08/2002 |
|                             | AU    | 9041198 A     | 22/03/1999 |
|                             | BR    | 9814458 A     | 23/10/2001 |
|                             | CA    | 2303280 A     | 11/03/1999 |
|                             | CN    | 1278819 A,T   | 03/01/2001 |
|                             | DE    | 69807085 D    | 00/00/0000 |
|                             | EP    | 1012151 A,B   | 28/06/2000 |
|                             | IL    | 134748 D      | 00/00/0000 |
|                             | JP    | 2001514260 T  | 11/09/2001 |
|                             | US    | 6245769 B     | 12/06/2001 |
|                             | US    | 6525056 B     | 25/02/2003 |
|                             | US    | 20010025042 A | 27/09/2001 |
|                             | ----- |               |            |
| WO 2007058602 A2 24/05/2007 | AR    | 057984 A      | 09/01/2008 |
|                             | AU    | 2006316049 A  | 24/05/2007 |
|                             | UY    | 29927 A       | 29/06/2007 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050563

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 43-44, 47-53  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 43-44, 47-53 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic  
.../...
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2008/050563

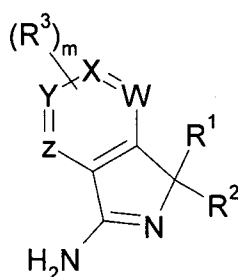
Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.

**DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE  
BACE**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La invención se refiere a compuestos nuevos que tienen la siguiente fórmula estructural I:



I

y a sus sales, composiciones y métodos de uso farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos nuevos proporcionan un tratamiento o una profilaxis de un trastorno cognitivo, la enfermedad de Alzheimer, la neurodegeneración y la demencia.

## DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE BACE

La presente invención se refiere a compuestos nuevos y a sus composiciones  
5 farmacéuticas. Además, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el  
tratamiento y/o la prevención de patologías relacionadas con A $\beta$ , tales como el síndrome  
de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide  
cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con una deficiencia  
cognitiva, tales como, pero sin limitarse a, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad  
10 de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la  
enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la  
enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas la demencia de origen mixto vascular y  
degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad  
de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

15

### Fundamentos de la invención

Varios grupos han identificado y aislado aspartato proteinasas que tienen actividad de  $\beta$ -  
secretasa (Hussain *et al.*, 1999; Lin *et al.*, 2000; Yan *et al.*, 1999; Sinha *et al.*, 1999 y  
Vassar *et al.*, 1999). La  $\beta$ -secretasa también se conoce en la bibliografía como Asp2 (Yan  
20 *et al.*, 1999), enzima que escinde la proteína precursora de amiloide (APP) por el sitio beta  
(BACE) (Vassar *et al.*, 1999) o memapsina-2 (Lin *et al.*, 2000). La BACE se identificó  
usando varios enfoques experimentales tales como el análisis de bases de datos EST  
(Hussain *et al.*, 1999); la clonación por expresión (Vassar *et al.*, 1999); la identificación de  
homólogos humanos pertenecientes a bases de datos públicas de proteínas de *C. elegans*  
25 preseleccionadas (Yan *et al.*, 1999) y finalmente utilizando un inhibidor para purificar la  
proteína del cerebro humano (Sinha *et al.*, 1999). Así pues, cinco grupos con tres enfoques  
experimentales diferentes llegaron a identificar la misma enzima, lo cual constituye un  
argumento de peso a favor de que la BACE es una  $\beta$ -secretasa. También se hace mención  
de la bibliografía de patentes: WO96/40885, EP871720, Patentes de EE. UU. N.<sup>os</sup> 5 942  
30 400 y 5 744 346, EP855444, US 6 319 689, WO99/64587, WO99/31236, EP1037977,  
WO00/17369, WO01/23533, WO0047618, WO00/58479, WO00/69262, WO01/00663,  
WO01/00665, US 6 313 268.

Se descubrió que la BACE es una proteinasa aspártica similar a la pepsina, la enzima madura que consta del dominio catalítico N-terminal, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático pequeño. La BACE tiene una actividad óptima a pH 4.0-5.0 (Vassar *et al.*, 1999) y es débilmente inhibida por los inhibidores estándares de la pepsina tales como la pepstatina. Se demostró que el dominio catalítico sin el dominio transmembrana y el citoplasmático tiene actividad contra sustratos peptídicos (Lin *et al.*, 2000). La BACE es una proteína de unión a membranas tipo 1 que se sintetiza como una proenzima parcialmente activa y se expresa abundantemente en el tejido cerebral. Se cree que la BACE representa la actividad  $\beta$ -secretasa principal y se considera que es el paso limitante de la velocidad en la producción de proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ). Por lo tanto, es de especial interés en la patología de la enfermedad de Alzheimer y en la elaboración de fármacos como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer.

La proteína  $\beta$ -amiloide o  $A\beta$  es el constituyente principal de las placas cerebrales características de la enfermedad de Alzheimer (De Strooper *et al.*, 1999). La  $A\beta$  es un péptido de 39-42 residuos formado por la escisión específica de una proteína transmembrana de clase I denominada APP o proteína precursora de amiloide. La actividad de la  $A\beta$ -secretasa escinde esta proteína entre los residuos Met671 y Asp672 (numeración de la isoforma de 770aa de APP) para formar el N-terminal de  $A\beta$ . Una segunda escisión del péptido se asocia con  $\gamma$ -secretasa para formar el C-terminal del péptido  $A\beta$ .

Se estima que la enfermedad de Alzheimer (EA) afecta a más de 20 millones de personas en todo el mundo y se cree que es la forma más común de demencia. La enfermedad de Alzheimer es una demencia progresiva en la cual se acumulan depósitos macizos de productos agregados de la descomposición proteica, placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro. Se cree que las placas amiloides son responsables del deterioro mental que se observa en los pacientes con Alzheimer.

30

La probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad y, debido a

que la población envejecida del mundo desarrollado aumenta, esta enfermedad se ha convertido un problema cada vez más importante. Además de esto, existe una vinculación familiar con la enfermedad de Alzheimer y, por lo tanto, cualquier individuo que posea la mutación doble de APP conocida como la mutación sueca (en la que la APP mutada constituye un sustrato considerablemente mejorado para la BACE) corre un riesgo mucho mayor de desarrollar la EA y también de desarrollarla a una edad temprana (remítase también a US 6 245 964 y US 5 877 399 referidas a roedores transgénicos portadores de la APP-sueca). Por consiguiente, también existe una gran necesidad de elaborar un compuesto que se pueda usar de forma profiláctica en estos individuos.

El gen que codifica APP está localizado en el cromosoma 21, que también es el cromosoma que está duplicado en el síndrome de Down. Los pacientes con síndrome de Down tienden a padecer la enfermedad de Alzheimer a edad temprana, entre ellos, casi todos los mayores de 40 años padecen una patología tipo Alzheimer (Oyama *et al.*, 1994). Se cree que esto se debe a la copia extra del gen APP presente en estos pacientes, que produce la sobreexpresión de APP y, por consiguiente, unos niveles de APP $\beta$  incrementados que causan la alta prevalencia de la enfermedad de Alzheimer observada en esta población. Por lo tanto, los inhibidores de BACE podrían ser útiles para reducir la patología tipo Alzheimer en los pacientes con síndrome de Down.

Los fármacos que reducen o bloquean la actividad de BACE deberían, por consiguiente, reducir los niveles de A $\beta$  y los niveles de fragmentos de A $\beta$  en el cerebro o en cualquier otra parte donde A $\beta$  o sus fragmentos se depositen y, por lo tanto, ralentizar la formación de placas amiloides y el avance de la EA u otras enfermedades que impliquen el depósito de A $\beta$  o de sus fragmentos (Yankner, 1996; De Strooper y König, 1999). Por consiguiente, la BACE es un candidato importante para la elaboración de fármacos como tratamiento y/o profilaxis de patologías relacionadas con A $\beta$ , tales como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con una deficiencia cognitiva, tales como, pero sin limitarse a, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la

enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas la demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

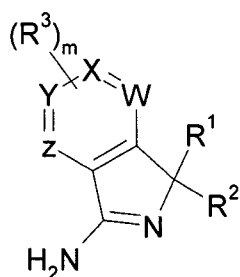
- 5 Por lo tanto, sería útil inhibir el depósito de A $\beta$  y sus porciones inhibiendo la BACE a través de inhibidores como, por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente.

El potencial terapéutico de inhibir el depósito de A $\beta$  motivó a muchos grupos a aislar y caracterizar enzimas secretasas y a identificar sus inhibidores potenciales (remítase a, p.  
10 ej., WO01/23533 A2, EP0855444, WO00/17369, WO00/58479, WO00/47618, WO00/77030, WO01/00665, WO01/00663, WO01/29563, WO02/25276, US5 942 400, US6 245 884, US6 221 667, US6 211 235, WO02/02505, WO02/02506, WO02/02512, WO02/02518, WO02/02520, WO02/14264, WO05/058311, WO05/097767, WO06/041404, WO06/041405, WO06/0065204, WO06/0065277, US2006287294,  
15 WO06/138265, US20050282826, US20050282825, US20060281729, WO06/138217, WO06/138230, WO06/138264, WO06/138265, WO06/138266, WO06/099379, WO06/076284, US20070004786, US20070004730, WO07/011833, WO07/011810, US20070099875, US20070099898 y WO07/049532).

- 20 Los compuestos de la presente invención presentan propiedades beneficiosas en comparación con los inhibidores potenciales conocidos en la materia, por ejemplo, potencia mejorada.

#### Descripción de la invención

- 25 Se proporcionan en la presente compuestos nuevos que son inhibidores activos de BACE. Así pues, en un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula estructural I:



I

en la que

- $R^1$  se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está  
 5 opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ; y donde dicho arilo o heteroarilo se fusiona  
 opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7  
 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, donde dicho sistema de anillo  
 bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ;
- 10  $R^2$  se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está  
 opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ; y donde dicho arilo o heteroarilo se fusiona  
 opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7  
 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, donde dicho sistema de anillo  
 bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ;
- 15  $R^3$  se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, CHO,  $C_{0-6}$ alquilCN,  $OC_{1-6}$ alquilCN,  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilOR<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 20 NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilCOR<sup>5</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilCOR<sup>5</sup>,  
 NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilSR<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>,  $OC_{0-6}$ alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$ alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilSOR<sup>5</sup>,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo,  $C_{0-6}$ alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo,  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo y  $OC_{2-6}$ alquilheterociclilo, donde dicho  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo,  $C_{0-6}$

6alquilC<sub>6</sub>cicloalquínilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>, y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquénilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

W es C o N;

X es C o N;

Y es C o N;

10 Z es C o N;

siempre que cuando:

W y X sean N, Y y Z sean C;

W e Y sean N, X y Z sean C;

W y Z sean N, X e Y sean C;

15 X e Y sean N, W y Z sean C;

X y Z sean N, W e Y sean C;

Y y Z sean N, W y X sean C;

W, X e Y sean C, Z sea N;

W, X y Z sean C, Y sea N;

20 W, Y y Z sean C, X sea N;

X, Y y Z sean C, W = N;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-</sub>

- $\text{C}_6\text{alquilSOR}^5$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  o  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^{11}$ , y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;
- $\text{R}^5$  se selecciona entre hidrógeno,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilNR}^7\text{R}^8$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$  o  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más A;
- $\text{R}^6$  se selecciona entre hidrógeno y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilOR}^7$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilNR}^7\text{R}^8$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$  o  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más A; o
- $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S que esté opcionalmente sustituido con A; siempre que dos grupos  $\text{R}^5$  estén presentes en la estructura pueden entonces, opcionalmente, formar juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que esté opcionalmente sustituido con uno o más A;

- $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_6$ cicloalquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo y  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo, donde dicho  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_6$ cicloalquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo o  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o  $R^7$  y  $R^8$  pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con uno o más A;
- A se selecciona entre oxo, halógeno, nitro,  $SF_5$ ,  $OSF_5$ , CN,  $OR^9$ ,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,  $OC_{2-6}$ alquil $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9(CO)R^{10}$ ,  $O(CO)C_{1-6}$ alquilo,  $(CO)OC_{1-6}$ alquilo,  $COR^9$ ,  $(SO_2)NR^9R^{10}$ ,  $NSO_2R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SOR^9$ ,  $(CO)C_{1-6}$ alquil $NR^9R^{10}$ ,  $(SO_2)C_{1-6}$ alquil $NR^9R^{10}$ ,  $OSO_2R^9$  y  $SO_3R^9$ , donde dicho  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo,  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquenilo o  $C_{0-6}$ alquil $C_6$ cicloalquinilo está opcionalmente sustituido con halo,  $OSO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , nitro, ciano,  $OR^9$ ,  $C_{1-6}$ alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_6$ cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, donde dicho  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_6$ cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres hidroxilo, ciano, halógeno o  $C_{1-3}$ alquiloxi; o  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con hidroxilo,  $C_{1-3}$ alquiloxi, ciano o halógeno;

- $R^{11}$  se selecciona independientemente entre halógeno, nitro,  $SF_5$ ,  $OSF_5$ , CHO,  $C_{0-6}$ alquilCN,  $OC_{1-6}$ alquilCN,  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>8</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilOR<sup>8</sup>, fluorometoxi, difluorometoxi,

- trifluorometoxi, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;
- como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>;

- R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-</sub>

6alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>, y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

W es C o N;  
X es C o N;  
15 Y es C o N;  
Z es C o N;  
siempre que cuando:  
W y X sean N, Y y Z sean C;  
W e Y sean N, X y Z sean C;  
20 W y Z sean N, X e Y sean C;  
X e Y sean N, W y Z sean C;  
X y Z sean N, W e Y sean C;  
Y y Z sean N, W y X sean C;  
W, X e Y sean C, Z sea N;  
25 W, X y Z sean C, Y sea N;  
W, Y y Z sean C, X sea N;  
X, Y y Z sean C, W = N;

$m$  es 0, 1, 2 ó 3;

30 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-</sub>

${}^6\text{alquilOC}_{2-6}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilCO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilCO}_2\text{R}^5$   $\text{C}_{0-6}\text{alquilCONR}^5\text{R}^6$   $\text{OC}_{1-6}\text{alquilCONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  
 $\text{NR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^5(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^5$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilCOR}^5$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilCOR}^5$ ,  
 $\text{NR}^5(\text{CO})(\text{CO})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^5(\text{CO})(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSR}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilOSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO})\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO})\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSOR}^5$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  
 $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  o  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^{11}$ , y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

$\text{R}^5$  se selecciona entre hidrógeno,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilNR}^7\text{R}^8$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$  o  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más A;

$\text{R}^6$  se selecciona entre hidrógeno y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilOR}^7$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilNR}^7\text{R}^8$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$  o  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más A; o  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S que esté opcionalmente sustituido con A;

siempre que dos grupos  $R^5$  estén presentes en la estructura pueden entonces, opcionalmente, formar juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que esté opcionalmente sustituido con uno o más A;

- 5  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_6$ cicloalquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo y  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo, donde dicho  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_6$ cicloalquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo o  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o
- 10  $R^7$  y  $R^8$  pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con uno o más A;
- 15 A se selecciona entre oxo, halógeno, nitro,  $SF_5$ ,  $OSF_5$ , CN,  $OR^9$ ,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,  $OC_{2-6}$ alquil $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9(CO)R^{10}$ ,  $O(CO)C_{1-6}$ alquilo,  $(CO)OC_{1-6}$ alquilo,  $COR^9$ ,  $(SO_2)NR^9R^{10}$ ,  $NSO_2R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SOR^9$ ,  $(CO)C_{1-6}$ alquil $NR^9R^{10}$ ,  $(SO_2)C_{1-6}$ alquil $NR^9R^{10}$ ,  $OSO_2R^9$  y  $SO_3R^9$ , donde dicho  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{0-6}$ alquilarilo,  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo,  $C_{0-6}$ alquilheterociclilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{0-6}$ alquil $C_{3-6}$ cicloalquenilo o  $C_{0-6}$ alquil $C_6$ cicloalquinilo está opcionalmente sustituido con halo,  $OSO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , nitro, ciano,  $OR^9$ ,  $C_{1-6}$ alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi o
- 20 trifluorometoxi;
- 25

- $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_6$ cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, donde dicho  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $C_{3-6}$ cicloalquilo,  $C_{3-6}$ cicloalquenilo,  $C_6$ cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres hidroxilo, ciano, halógeno o  $C_{1-3}$ alquiloxi; o
- 30

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con hidroxilo, C<sub>1-3</sub>alquilo, ciano o halógeno;

- 5 R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;
- 20 como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que X es C o N; Y es C; Z es C o N; y W es C.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que X es C, Y es C; Z es N; y W es C.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que m es 0.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es arilo, donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con un R<sup>4</sup>.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es fenilo, sustituido con un R<sup>4</sup>.

10 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde R<sup>4</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es pirimidilo.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es piridilo.

20 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es piridilo, sustituido con un R<sup>11</sup> y dicho R<sup>11</sup> es halo.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde R<sup>4</sup> es piridilo, sustituido con un R<sup>11</sup> y dicho R<sup>11</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>; donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup> representa metoxi.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde R<sup>4</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilarilo, donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>.

30 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde R<sup>4</sup> representa fenilo sustituido con dos R<sup>11</sup> y dichos R<sup>11</sup> son un halo y un C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>; donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup> representa metoxi.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que  $R^2$  es heteroarilo. En una realización de este aspecto, dicho heteroarilo es piridilo.

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que  $R^2$  es arilo sustituido con un  $R^{11}$ . En una realización de este aspecto, dicho  $R^{11}$  representa  $C_{0-6}alkylOR^5$ ; donde dicho  $C_{0-6}alkylOR^5$  representa metoxi.

- En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, donde X es N,  
10 W es C, Y es C; Z es C.

En una realización de este aspecto, m es 0.

- En otra realización de este aspecto,  $R^1$  es  $C_{0-6}alkylarilo$ , opcionalmente sustituido con un  
15  $R^4$ .

En otra realización de este aspecto,  $R^1$  es fenilo, sustituido con un  $R^4$ .

- En otra realización de este aspecto,  $R^4$  es  $C_{0-6}alkylheteroarilo$ , donde dicho  $C_{0-6}alkylheteroarilo$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{11}$ .  
20

En otra realización de este aspecto,  $R^4$  es pirimidilo.

- En otra realización de este aspecto,  $R^4$  es piridilo sustituido con un  $R^{11}$ ,  
25 siendo dicho  $R^{11}$  halo.

En otra realización de este aspecto,  $R^2$  es heteroarilo, siendo dicho heteroarilo piridilo.

- En otra realización de este aspecto,  
30  $R^1$  es arilo, donde dicho arilo está sustituido con un  $R^4$ ;  
 $R^2$  se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un  $R^4$ ;

W es C;

X es C o N;

Y es C;

Z es C o N;

5 m es 0;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilarilo y C<sub>0-</sub>

<sub>6</sub>alquilheteroarilo, donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>;

R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo;

10 R<sup>8</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo;

R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno y C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que X es C, W es N, Y es C; y Z es C.

15

En una realización de este aspecto, m es 0.

En otra realización de este aspecto, R<sup>1</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilarilo opcionalmente sustituido con un R<sup>4</sup>.

20

En otra realización de este aspecto, R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con un R<sup>4</sup>.

En otra realización de este aspecto, R<sup>4</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilarilo, donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>.

25

En otra realización de este aspecto, R<sup>4</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, donde dicho C<sub>0-</sub>  
<sub>6</sub>alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>.

30 En otra realización de este aspecto, R<sup>4</sup> es pirimidilo.

En otra realización de este aspecto, R<sup>4</sup> es piridilo sustituido con un R<sup>11</sup>,

siendo dicho R<sup>11</sup> halo.

En otra realización de este aspecto, R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con dos R<sup>11</sup>,  
estando dicho R<sup>11</sup> independientemente seleccionado entre halógeno y C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>.

5

En otra realización de este aspecto, R<sup>2</sup> es piridilo.

En otra realización de este aspecto,

R<sup>1</sup> es arilo, donde dicho arilo está sustituido con un R<sup>4</sup>;

10 

R<sup>2</sup> es heteroarilo;

W es N;

X es C;

Y es C;

Z es C;

15 

m es 0;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre C<sub>0-6</sub>alquilarilo y C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, donde  
dicho C<sub>0-6</sub>alquilarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  
R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno y C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>.

20

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I seleccionados  
entre:

5-(4-Metoxifenil)-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;

5-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;

25 

5-(4-Metoxifenil)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;

5-(4-Metoxifenil)-5-(3-piridin-3-ilfenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;

5-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-5-piridin-4-il-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;

5-Piridin-4-il-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;

0.25 Acetato de 5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-5-il)-5-piridin-4-il-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-  
7-amina;

30

0.5 Acetato de 5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-5-il)-3-piridin-4-il-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-  
amina;

3-Piridin-4-il-3-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-amina; 3-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-3-piridin-4-il-3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-amina;  
7-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7-piridin-4-il-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina;  
7-Piridin-4-il-7-(3-pirimidin-5-ilfenil)-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina; y  
5 7-(2'-Fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-7-piridin-4-il-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina;  
como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente  
aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que  
10 comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto  
de acuerdo con la fórmula I en asociación con excipientes, portadores o diluyentes  
farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I  
15 para usar como medicamento.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la  
fórmula I como un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$ .

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la  
fórmula I, como un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$ ,  
donde dicha patología relacionada con A $\beta$  es síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -  
amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno  
asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de  
25 Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la  
enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer,  
demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil,  
demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear  
progresiva o degeneración corticobasal.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la  
fórmula I, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una patología  
relacionada con A $\beta$ .

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$ , donde dicha patología relacionada con A $\beta$  es síndrome de Down, una  
5 angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo,  
10 demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de inhibición de la actividad de BACE que comprende poner en contacto dicho BACE con un compuesto de acuerdo con la  
15 fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la  
20 fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la  
25 fórmula I, donde dicha patología relacionada con A $\beta$  es síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer,  
30 demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, donde dicho mamífero es un ser humano.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y al menos un agente potenciador de la cognición, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y al menos un agente potenciador de la cognición, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa, donde dicha patología relacionada con A $\beta$  es síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, y al menos un agente potenciador de la cognición, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa, donde dicho mamífero es un ser humano.

Algunos compuestos de fórmula pueden tener centros estereogénicos y/o centros de isomería geométrica (isómeros E y Z), y se sobreentenderá que la invención abarca todos estos isómeros ópticos, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos.

5

La presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I como los definidos anteriormente en la presente así como también al de las sales de estos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I.

10

Se sobreentenderá que la presente invención se refiere a cualquiera y a todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* de estos, para emplear como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona los compuestos descritos en la presente para emplear como medicamentos para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$ . En algunas realizaciones adicionales, la patología relacionada con A $\beta$  es el síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, MCI ("deterioro cognitivo leve"), la enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de compuestos de fórmula I o de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de patologías relacionadas con A $\beta$ . En algunas realizaciones adicionales, las patologías

CPL

relacionadas con A $\beta$  incluyen el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad de BACE que comprende poner en contacto la BACE con un compuesto de la presente invención. Se cree que la BACE representa la mayor actividad  $\beta$ -secretasa y se considera que es el paso limitante de la velocidad en la producción de proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ). Por lo tanto, la inhibición de BACE a través de inhibidores como los compuestos proporcionados en la presente sería útil para inhibir el depósito de A $\beta$  y sus porciones. Debido a que el depósito de A $\beta$  y sus porciones está vinculado a enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la BACE es un candidato importante para el desarrollo de medicamentos como tratamiento y/o profilaxis de patologías relacionadas con A $\beta$  como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de patologías relacionadas con A $\beta$  como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, pero sin limitarse a,

DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, que comprende administrar a un mamífero (incluido un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para la profilaxis de patologías relacionadas con A $\beta$  como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, pero sin limitarse a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, que comprende administrar a un mamífero (incluido un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir patologías relacionadas con A $\beta$  como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, pero sin limitarse a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil,

- demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, mediante la administración a un mamífero (incluido un ser humano) de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables y de un agente potenciador de la cognición y/o de la memoria. Los agentes potenciadores de la cognición, los agentes potenciadores de la memoria y los inhibidores de la colinesterasa incluyen, pero no se limitan a, donepezil (Aricept), galantamina (Reminil o Razadine), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa).
- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir patologías relacionadas con A $\beta$  como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, pero sin limitarse a, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria,
- 15 síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, mediante la administración a un
- 20 mamífero (incluido un ser humano) de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, donde sus miembros constitutivos se proporcionan en la presente, y de un inhibidor de la colinesterasa o un antiinflamatorio.
- 25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir patologías relacionadas con A $\beta$  como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide, tal como, pero sin limitarse a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, pero sin limitarse a, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria,
- 30 síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil,

demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, o cualquier otra enfermedad, trastorno o afección descritos en la presente, mediante la administración a un mamífero (incluido un ser humano) de un compuesto de la presente invención y un antipsicótico atípico. Los antipsicóticos atípicos incluyen, pero no se limitan a, Olanzapina (comercializada como Zyprexa), Aripiprazol (comercializado como Abilify), Risperidona (comercializada como Risperdal), Quetiapina (comercializada como Seroquel), Clozapina (comercializada como Clozaril), Ziprasidona (comercializada como Geodon) y Olanzapina/Fluoxetina (comercializadas como Symbyax).

En algunas realizaciones, se diagnosticó al mamífero o al ser humano que está siendo tratado con un compuesto de la invención una enfermedad o trastorno particular, como los descritos en la presente. En esos casos, el mamífero o el ser humano que está siendo tratado requiere dicho tratamiento. Sin embargo, no es necesario realizar previamente el diagnóstico.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se pretende que las definiciones expuestas en esta solicitud aclaren los términos usados en toda esta solicitud. La expresión "en la presente" hace referencia a toda la solicitud.

Varios compuestos en la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención tiene en cuenta todos los compuestos de este tipo, incluidos los isómeros cis y trans, los enantiómeros R y S, los diastereoisómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, los cuales quedan contemplados dentro del alcance de esta invención. Otros átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende incluir en esta invención a todos los isómeros de este tipo, así como también a las mezclas de estos. Los compuestos que se describen en la presente pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que

- contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la materia se sabe cómo preparar formas ópticamente activas, por ejemplo, mediante resolución de las formas racémicas, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis usando reactivos ópticamente
- 5 activos. Cuando sea necesario, la separación del material racémico se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la materia. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y análogos en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente
- 10 invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas independientes. Se pretende incluir todas las formas quirales, diastereoisoméricas, racémicas y todos las formas geométricas isoméricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica.
- 15 Se observa que los átomos de carbono de la fórmula I se pueden reemplazar con de 1 a 3 átomos de silicio siempre que se satisfagan todos los requisitos de valencia.

- Cuando se indique que un enlace a un sustituyente se cruza con un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del
- 20 anillo. Cuando se mencione un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes, posiciones de sustituyentes y/o variables son aceptables sólo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

- 25 La expresión "opcionalmente sustituido", como se utiliza en esta solicitud, se refiere a que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo o la porción designada no esté sustituida. En el caso en que se desee una sustitución, entonces dicha sustitución quiere decir que un número cualquiera de hidrógenos del átomo o la porción designada es
- 30 reemplazada por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o la porción designada y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, cuando un sustituyente es metilo (es decir, CH<sub>3</sub>), entonces

se pueden reemplazar 3 hidrógenos del átomo de carbono. Los ejemplos de sustituyentes de este tipo incluyen, pero no se limitan a: halógeno, CN, NH<sub>2</sub>, OH, SO, SO<sub>2</sub>, COOH, OC<sub>1-6</sub>alquilo, CH<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>alquilo, OC<sub>1-6</sub>alquilo, C(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, C(=O)OC<sub>1-6</sub>alquilo, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, C(=O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub>alquilo), N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHC(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, NC(=O)(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>5-6</sub>arilo, OC<sub>5-6</sub>arilo, C(=O)C<sub>5-6</sub>arilo, C(=O)OC<sub>5-6</sub>arilo, C(=O)NHC<sub>5-6</sub>arilo, C(=O)N(C<sub>5-6</sub>arilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>5-6</sub>arilo, SO<sub>2</sub>NHC<sub>5-6</sub>arilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>5-6</sub>arilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>5-6</sub>arilo), N(C<sub>5-6</sub>arilo)<sub>2</sub>, NC(=O)C<sub>5-6</sub>arilo, NC(=O)(C<sub>5-6</sub>arilo)<sub>2</sub>, C<sub>5-6</sub>heterociclilo, OC<sub>5-6</sub>heterociclilo, C(=O)C<sub>5-6</sub>heterociclilo, C(=O)OC<sub>5-6</sub>heterociclilo, C(=O)NHC<sub>5-6</sub>heterociclilo, C(=O)N(C<sub>5-6</sub>heterociclilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>5-6</sub>heterociclilo, SO<sub>2</sub>NHC<sub>5-6</sub>heterociclilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>5-6</sub>heterociclilo)<sub>2</sub>, NH(C<sub>5-6</sub>heterociclilo), N(C<sub>5-6</sub>heterociclilo)<sub>2</sub>, NC(=O)C<sub>5-6</sub>heterociclilo, NC(=O)(C<sub>5-6</sub>heterociclilo)<sub>2</sub>.

Se pretende que, como se utiliza en la presente, "alquilo", usado solo o como sufijo o prefijo, incluya grupos hidrocarburo alifático saturado tanto de cadena lineal como ramificada que contienen de 1 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número de átomos de carbono específico entonces se pretende que ese número específico sea el definitivo. Por ejemplo, "C<sub>0-6</sub>alquilo" se refiere a un alquilo con 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. En el caso en que un subíndice sea el número entero 0 (cero), esto indica que el grupo al que hace referencia el subíndice puede estar ausente, es decir, hay un enlace directo entre los grupos.

Se pretende que, como se utiliza en la presente, "alquenilo", usado solo o como sufijo o prefijo, incluya alquenos u olefinas tanto de cadena lineal como ramificada que contengan grupos hidrocarburo alifáticos con de 2 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende que ese número específico sea el definitivo. Por ejemplo, "C<sub>2-6</sub>alquenilo" se refiere a un alquenilo con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo y 4-hexenilo.

Se pretende que, como se utiliza en la presente, "alquinilo", usado solo o como sufijo o prefijo, incluya alquinos tanto de cadena lineal como ramificada que contengan grupos hidrocarburo alifático que contienen de 2 a 12 átomos de carbono o si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende que ese número específico sea el definitivo. Por ejemplo, "C<sub>2-6</sub> alquinilo" se refiere a un alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, pentinilo, hexinilo y 1-metilpent-2-inilo.

Como se utiliza en la presente, "aromático" se refiere a grupos hidrocarbonilo que tienen uno o más anillo(s) de carbono no saturados con carácter aromático (por ejemplo,  $4n + 2$  electrones deslocalizados) y que comprenden hasta alrededor de 14 átomos de carbono. Además, "heteroaromático" se refiere a grupos que tienen uno o más anillos no saturados que contienen carbono y uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre que tienen carácter aromático (por ejemplo,  $4n + 2$  electrones deslocalizados).

Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a una estructura de anillo aromático compuesta de 5 a 14 átomos de carbono. Las estructuras de anillo que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de anillo simple, por ejemplo, fenilo. Las estructuras de anillo que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 serían policíclicas, por ejemplo, naftilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos. Los términos orto, meta y para se aplican a bencenos disustituidos en las posiciones 1,2; 1,3 y 1,4 respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

Se pretende que, como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" incluya grupos de anillos saturados, que tienen el número de átomos de carbono especificado. Estos pueden incluir sistemas policíclicos puenteados o fusionados. Los cicloalquilos preferidos tienen

de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferiblemente tienen 3, 4, 5, y 6 carbonos en la estructura de anillo. Por ejemplo, "C<sub>3-6</sub> cicloalquilo" se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 5 Como se utiliza en la presente, "cicloalquenilo" se refiere a anillos que contienen grupos hidrocarbilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en el anillo y que tienen de 4 a 12 átomos de carbono.

- 10 Como se utiliza en la presente, "cicloalquinilo" se refiere a anillos que contienen grupos hidrocarbilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en el anillo y que tienen de 7 a 12 átomos de carbono.

- Como se utiliza en la presente, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. "Contraión" se usa para representar una especie pequeña, cargada negativamente  
15 como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato y análogos.

- Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado (a menos que se indique lo contrario) que contiene de 3 a 20 átomos de los cuales  
20 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar unidos a carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH<sub>2</sub>- puede ser reemplazado opcionalmente por un -C(O)-; y donde, a menos que se indique lo contrario, un átomo de nitrógeno o azufre del anillo se oxida opcionalmente para formar el o los N-óxidos o S-óxidos o un nitrógeno del anillo está opcionalmente  
25 cuaternizado; donde un -NH del anillo está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Se sobreentenderá que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo exceda 1, entonces estos heteroátomos no serán adyacentes. Si dicho grupo heterociclilo es bi- o tricíclico, entonces al menos uno de los anillos puede opcionalmente ser un anillo  
30 aromático o heteroaromático siempre que al menos uno de los anillos no sea heteroaromático. Si dicho grupo heterociclilo es monocíclico, entonces no debe ser aromático. Los ejemplos de heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo,

*N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

5

Como se utiliza en la presente, "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterociclo aromático con al menos un heteroátomo como miembro del anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Los ejemplos de grupos  
10 heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir, furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, fluorenonilo, benzimidazolilo, indolinilo y  
15 análogos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a alrededor de 20 átomos de carbono y en realizaciones adicionales de alrededor de 3 a alrededor de 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a alrededor de 14, de 4 a alrededor de 14, de 3 a alrededor de 7 o de 5 a 6 átomos constituyentes del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático  
20 tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático tiene 1 heteroátomo.

Como se utiliza en la presente, la expresión "grupo protector" se refiere a sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones  
25 químicas indeseables. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silílicos de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores ha sido estudiado en detalle (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.<sup>a</sup> ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

30

Como se utiliza en la presente, "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, de acuerdo

con el juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales, y no presentan una toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones excesivos y tienen una relación riesgo/beneficio razonable.

5 Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados donde el compuesto de partida se modifica por síntesis de sus sales de ácidos o bases. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y  
10 análogas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos. Por ejemplo, dichas sales atóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la  
20 base o el ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos como éter dietílico, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Como se utiliza en la presente, "tautómero" hace referencia a otros isómeros estructurales  
25 que existen en equilibrio que son el resultado de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, la tautomería cetoenólica en la cual el compuesto resultante tiene las propiedades tanto de una cetona como de un alcohol insaturado.

Se pretende que, como se utilizan en la presente, "compuesto estable" y "estructura  
30 estable" hagan referencia a un compuesto que es suficientemente robusto para superar el aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil y a su formulación como un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la invención incluyen además hidratos y solvatos.

La presente invención incluye además los compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que se reemplaza o sustituye uno o más átomos por un átomo con una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar a compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a,  $^2\text{H}$  (también conocido como D por deuterio),  $^3\text{H}$  (también conocido como T por tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionucleido a incorporar en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica de dichos compuestos radiomarcados. Por ejemplo, para los ensayos de competencia y marcado *in vitro* de un receptor, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  o serán en general los más útiles. Para las aplicaciones radiotomográficas,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$  serán en general los más útiles.

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona del grupo conformado por  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

El tratamiento contra la demencia definido en la presente se puede aplicar como terapia única o puede incluir, además del compuesto de la invención, la quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetilcolinesterasa, antiinflamatorios, agentes potenciadores de la cognición y/o de la memoria o antipsicóticos atípicos.

Dicho tratamiento combinado se puede realizar mediante dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral bucal, vaginal, rectal, por inhalación, por insuflación, por vía sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

5

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y de otros factores que el médico responsable normalmente tiene en cuenta, al determinar el régimen individual y el nivel de dosificación más apropiado para un paciente particular.

10

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para emplear en el tratamiento de la demencia es una cantidad suficiente para aliviar de manera sintomática en un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, los síntomas de la demencia, para ralentizar el avance de la demencia o para reducir, en los pacientes con síntomas de demencia, el riesgo de deterioro.

15

Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

20

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o desintegrantes de comprimidos; y también puede ser un material encapsulante.

25

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador, que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en las proporciones adecuadas, y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

30

Para preparar composiciones en supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el

principio activo se dispersa en ella, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaños convenientes y se deja enfriar y solidificar.

Los portadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa  
5 sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y análogos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento terapéutico (incluido el  
10 tratamiento profiláctico) de los mamíferos, incluidos los seres humanos, que habitualmente se formula conforme a la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta  
15 invención también puede contener o ser administrada (simultánea o secuencialmente) junto con uno o más agentes farmacológicos valiosos para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en la presente.

Se pretende que el término “composición” incluya la formulación del componente activo o  
20 de una sal farmacéuticamente aceptable con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, esta invención se puede formular por medios conocidos en la materia en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación, y para uso parenteral (que incluye la  
25 vía intravenosa, intramuscular o por infusión) soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o emulsiones estériles.

Las composiciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones estériles acuosas o de agua-propilenglicol de los principios activos se pueden  
30 mencionar como ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. También se pueden formular composiciones líquidas en solución en solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden

preparar disolviendo el principio activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en el campo de la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma farmacéutica unitaria. De ese modo, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser un preparado envasado, donde el envase contiene cantidades discretas de los preparados, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una cápsula, un sello o un comprimido de por sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

Las composiciones se pueden formular para ser administradas por cualquier vía y medio adecuados. Los portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen los utilizados en formulaciones adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en materia farmacéutica.

Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos convencionales atóxicos incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, celulosa, derivados de celulosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio de calidad farmacéutica, y análogos. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc., de un principio activo como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, como, por ejemplo, agua, solución salina, solución acuosa de dextrosa, glicerol, etanol y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias

auxiliares atóxicas como humectantes, emulsionantes, reguladores del pH y análogos, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio trietanolamina, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, etc. Los expertos en la materia estarán familiarizados con los concretos métodos de preparación de dichas formas farmacéuticas o  
5 les parecerán evidentes; por ejemplo, véase Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 15.<sup>a</sup> Edición, 1975.

Los compuestos de la invención pueden ser derivatizados de diversas maneras. Como se utiliza en la presente, "derivados" de los compuestos incluye las sales (p. ej., sales  
10 farmacéuticamente aceptables), cualquier complejo (p. ej., complejos de inclusión o clatratos con compuestos como ciclodextrinas, o complejos de coordinación con iones metálicos como  $Mn^{2+}$  y  $Zn^{2+}$ ), ácidos o bases libres, formas polimórficas de los compuestos, solvatos (p. ej., hidratos), profármacos o lípidos, reactivos de acoplamiento y grupos protectores. "Profármacos" quiere decir, por ejemplo, cualquier compuesto que se  
15 convierta *in vivo* en un compuesto biológicamente activo.

Las sales de los compuestos de la invención son preferentemente bien toleradas fisiológicamente y atóxicas. Los expertos en la materia conocerán muchos ejemplos de sales. Todas esas sales están contempladas dentro del alcance de esta invención y las  
20 referencias a los compuestos incluyen las formas salinas de los compuestos.

Cuando los compuestos contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante de acuerdo con los métodos con los cuales estarán familiarizados los expertos. Dichos compuestos de amonio  
25 cuaternario quedan contemplados por el alcance de la invención.

Los compuestos que contienen una función amina también pueden formar *N*-óxidos. Cualquier referencia que se haga en la presente a un compuesto que contiene una función amina también incluye el *N*-óxido.  
30

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar un *N*-óxido. Los ejemplos particulares de *N*-óxidos

son los *N*-óxidos de una amina terciaria o de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

Se pueden preparar *N*-óxidos por tratamiento de la amina correspondiente con un oxidante como peróxido de hidrógeno o un perácido (p. ej., un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4.<sup>a</sup> edición, Wiley Interscience, 1992. Más en particular, se pueden preparar *N*-óxidos mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el cual el compuesto amínico se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como diclorometano.

Cuando los compuestos contienen centros quirales, todas las formas ópticas individuales tales como enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros, así como también las mezclas racémicas de los compuestos quedan contemplados dentro del alcance de la invención.

Los compuestos pueden existir en varias formas diferentes de isómeros geométricos y tautómeros y las referencias a los compuestos incluyen todos estos tipos de formas. Para no dar lugar a dudas, cuando un compuesto puede existir en una forma de entre varias formas de isómeros geométricos o tautómeros y sólo se describe o se presenta específicamente una, todas las demás quedan, no obstante, contempladas dentro del alcance de esta invención.

La cantidad del compuesto a administrar, variará según el paciente a tratar y variará entre aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente será de 10 pg/kg a 10 mg/kg por día. Por ejemplo, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis basándose en esta divulgación y en sus conocimientos. Por lo tanto, el experto en la materia podrá determinar fácilmente la cantidad de compuesto y aditivos, vehículos y/o portador opcionales en las composiciones a administrar en los métodos de la invención.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la beta secretasas (incluida la BACE) *in vitro*. Se ha demostrado que los inhibidores de beta

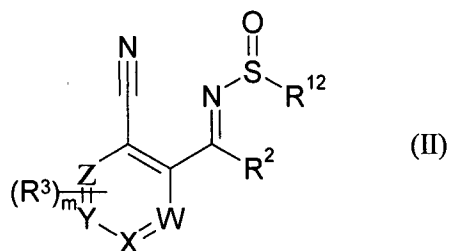
secretasas son útiles para bloquear la formación o agregación del péptido A $\beta$  y, por consiguiente, presentan efectos beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con niveles elevados y/o el depósito del péptido A $\beta$ . Por lo tanto, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de las enfermedades asociadas con la demencia. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención y sus sales sean activos contra las enfermedades asociadas con el envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer, así como también otras patologías relacionadas con A $\beta$  como el síndrome de Down y una angiopatía  $\beta$ -amiloide. Se espera que lo más probable sea que los compuestos de la presente invención se empleen como agentes únicos pero que también se podrían emplear combinados con un amplio espectro de agentes potenciadores de la cognición.

#### Métodos de preparación

La presente invención también se refiere a procesos para preparar el compuesto de fórmula (I) como una base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En toda la descripción de tales procesos que se presenta a continuación se sobreentenderá que, según proceda, se agregarán grupos protectores adecuados y posteriormente se separarán de los diversos reactivos y productos intermedios de una forma con la cual estará familiarizado un experto en el campo de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores así como también los ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis de T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3.<sup>a</sup> edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Se sobreentenderá que, como alternativa, se pueden emplear microondas para el calentamiento de las mezclas de reacción.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales o uno de sus ésteres hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso (donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, Y, X, W y m, son, a menos que se especifique lo contrario, como los definidos en la fórmula (I)) comprende:

- (i) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (II):



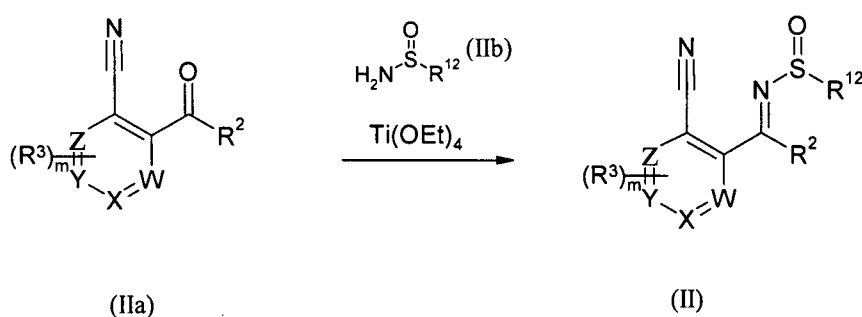
5

con una especie organometálica de fórmula  $M-R^1$ , donde M representa un metal tal como litio, o, por ejemplo, con un reactivo de Grignard; seguido de la escisión del enlace nitrógeno-azufre.  $R^{12}$  es generalmente arilo o alquilo tal como *tert*-butilo.

- En el proceso (i) se puede preparar un compuesto de fórmula (I) tratando un compuesto de fórmula (II) con un reactivo organometálico apropiado de fórmula  $M-R^1$ , donde M es un metal tal como, por ejemplo, litio, o de fórmula  $LnM-R^1$ , tal como, por ejemplo, un reactivo organocinc o un reactivo de Grignard, donde L representa un ligando como un halógeno y n es mayor o igual a 0; seguido del tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como éter dietílico o tetrahidrofurano a una temperatura entre  $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$  y temperatura ambiente.

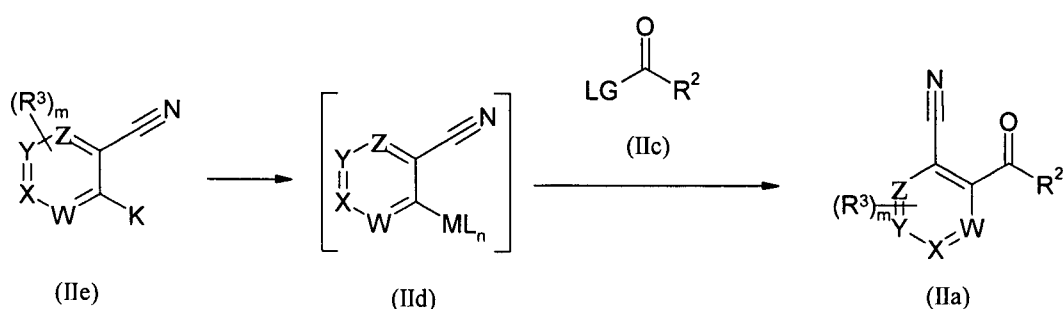
(ia) Se puede obtener un compuesto de fórmula (II) tratando un compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (IIb), donde R<sup>12</sup> es generalmente arilo o alquilo como, por ejemplo, *tert*-butilo, en presencia de un ácido de Lewis adecuado como etóxido de titanio (IV) (Esquema 1). La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, como éter dietílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

41



Esquema 1

(ib) Se puede obtener un compuesto de fórmula (IIa), por ejemplo, por metalación o  
 5 intercambio de halógeno por metal de un compuesto de fórmula (IIe), donde K es  
 hidrógeno o un halógeno, respectivamente, para obtener un producto intermedio de  
 fórmula (IId), donde L es un ligando como un halógeno y n está entre 0 y 6, el cual no se  
 aísla sino que se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula (IIc), donde  
 LG es N(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>) o halógeno u otro grupo saliente adecuado (Esquema 2) como, por  
 10 ejemplo, según describió R. K. Dieter (*Tetrahedron*, 55 (1999) 4177-4236).

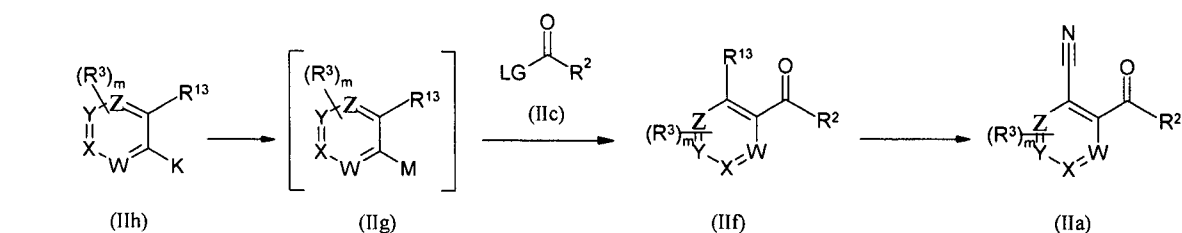


15

Esquema 2

La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula (IIe), donde K es un  
 20 halógeno como yodo o bromo, con un reactivo de metalación apropiado como un  
 alquillitio, por ejemplo, *tert*-butillitio o *n*-butillitio o bromuro de isopropilmagnesio,

magnesio, cinc o manganeso, por métodos de uso común en la materia, y opcionalmente, si corresponde, por transmetalación posterior del producto intermedio formado mediante tratamiento con una sal metálica o complejo metálico como, por ejemplo, cianuro de cobre-di(bromuro de litio), para obtener un nuevo producto intermedio de fórmula (II<sub>d</sub>) y después tratar el producto intermedio (II<sub>d</sub>) con un compuesto de fórmula (II<sub>c</sub>), donde LG es, p. ej., es un halógeno como cloro o N(CH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>), opcionalmente, si corresponde, esta transformación se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de un metal de transición como una sal o complejo de paladio como, por ejemplo, el descrito en la referencia anterior. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como éter dietílico o tetrahidrofurano a una temperatura de entre -105 °C y temperatura ambiente.



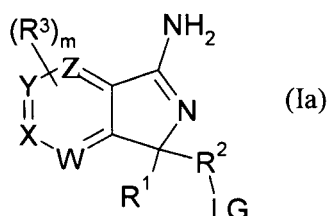
Esquema 3

Como alternativa, un método para obtener un compuesto de fórmula (II<sub>a</sub>) es hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II<sub>h</sub>), donde R<sup>13</sup> es halógeno, CONH<sub>2</sub> o COOR<sup>14</sup>, donde R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo, de la misma forma descrita anteriormente para la conversión de (II<sub>e</sub>) en (II<sub>a</sub>) para obtener un compuesto de fórmula (II<sub>f</sub>), donde R<sup>13</sup> es como el especificado anteriormente, y después transformar un compuesto de fórmula (II<sub>f</sub>) en (II<sub>a</sub>) por métodos de uso común descritos, por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4.<sup>a</sup> edición, Wiley Interscience, 1992 (Esquema 3).

25

(ii) En caso de que al menos un R<sup>4</sup> sea arilo o heteroarilo, un método alternativo para preparar un compuesto de fórmula (I) consiste en unir R<sup>4</sup> a R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> mediante una

reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal, partiendo, por ejemplo, de un compuesto de fórmula (Ia):



donde LG representa un grupo saliente tal como un halógeno, como cloro, bromo o yodo o un sulfonato de alquilo, arilo o haloalquilo, tal como triflato,

y haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula  $T-R^4$ , el cual representa un ácido o éster aril- o heteroarilborónico o estannato y  $R^4$  se define anteriormente, en presencia de un catalizador de un metal de transición como, por ejemplo, el descrito en *Metal Catalyzed Cross-coupling Reactions* de F. Diederich y P. J. Stang, Wiley VCH, Weinheim, 1998.

En el proceso (ii), la reacción se puede llevar a cabo por acoplamiento de un compuesto adecuado, como un compuesto de fórmula (Ia), con un ácido o éster arilborónico o estannato adecuado. La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador de paladio adecuado, tal como, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio, acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenacetona)paladio (0), junto con o sin un ligando adecuado como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, o usando un catalizador de níquel, como níquel sobre carbón o dicloruro de 1,2-bis(difenilfosfino)etanoníquel, junto con cinc y trifenilfosfínorimetatsulfonato de sodio. Se puede emplear una base adecuada tal como fluoruro de cesio, una alquilamina, como trietilamina, o un carbonato o hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo, como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o hidróxido de sodio, en la reacción, la cual se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura entre +20 °C y +160 °C, en un solvente adecuado como tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol o *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos.

Los compuestos de fórmula (IIb), (IIc), (IIe), (IIh) y T-R<sup>4</sup> son productos que se pueden adquirir de proveedores comerciales o están descritos en la bibliografía o se preparan mediante procedimientos estándares de uso común en la materia.

5

#### Métodos generales

Los materiales de partida utilizados se adquirieron de proveedores comerciales o se prepararon conforme a los procedimientos bibliográficos.

- 10 Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron en el solvente deuterado indicado, usando un espectrómetro de RMN Bruker DPX400 operando a 400 MHz para el <sup>1</sup>H, equipado con una sonda de 4 núcleos con gradientes Z o un espectrómetro de RMN Bruker av400 operando a 400 MHz para el <sup>1</sup>H, equipado con una sonda de inyección de flujo de 3 mm SEI <sup>1</sup>H/D-<sup>13</sup>C con gradientes Z, usando un dispositivo controlador de líquidos BEST 215
- 15 para la inyección de la muestra. Los desplazamientos químicos se dan en ppm. Las multiplicidades de resonancia se presentan como s, d, t, c, m y a para singlete, doblete, triplete, cuatriplete, multiplete y ancho respectivamente.

- Los análisis por LC-MS se realizaron en un sistema LC-MS que consistía en un HPLC
- 20 Waters Alliance 2795, un detector de haz de diodos Waters PDA 2996, un detector ELS Sedex 75 y un espectrómetro de masas cuadrupolar único ZQ. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electronebulización (ES) operada en modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar se fijó en 3.2 kV y el voltaje del cono en 30 V, respectivamente. Se realizó un barrido del espectrómetro de masas entre m/z 100-700 con
- 25 un tiempo de barrido de 0.3 s. Se realizó un barrido del detector de haz de diodos de 200-400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40 °C y la presión se fijó en 1.9 bar. La separación se realizó en una X-Terra MS C8, 3.0 mm x 50 mm, 3.5 µm (Waters) operando con una velocidad de flujo de 1 mL/min. Se aplicó un gradiente lineal que partía de un 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en 5% de acetonitrilo o ácido fórmico 8
- 30 mM en 5% de acetonitrilo) y terminaba en un 100% de B (B: acetonitrilo). La temperatura del horno de columna se fijó a 40 °C o los análisis por LC-MS se realizaron en un LC-MS que consistía en un dispositivo controlador de muestras Waters 2777C, una bomba binaria

de 1525  $\mu$  Waters, un horno de columna Waters 1500, un espectrómetro de masas cuadrupolar único ZQ Waters, un detector de haz de diodos Waters PDA 2996 y un detector ELS Sedex 85. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electronebulización (ES) operada en modo de ión positivo o negativo. Se realizó un barrido  
5 del espectrómetro de masas entre  $m/z$  100-700 con un tiempo de barrido de 0.3 s. El voltaje capilar se fijó a 3.4 kV y el voltaje del cono se fijó a 30 V, respectivamente. Se realizó un barrido del detector de haz de diodos de 200-400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40 °C y la presión se fijó en 1.9 bar. Para la separación se aplicó un gradiente lineal que partía de un 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en 5 % de acetonitrilo o  
10 ácido fórmico 8 mM en 5% de acetonitrilo) y terminaba en un 100 % de B (B: acetonitrilo). La columna que se utilizó fue una Gemini C18, 3.0 mm x 50 mm, 3  $\mu$ m, (Phenomenex) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. La temperatura de la columna se fijó a 40 °C.

15 GC-MS: La identificación del compuesto se realizó en un sistema GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) provisto por Agilent Technologies. La columna que se usó fue una VF-5 MS, DI 0.25 mm x 15m, 0.25  $\mu$ m (Varian Inc.). Se aplicó un gradiente lineal de temperatura que partía de 40 °C (mantenida durante 1 min) y terminaba a 300 °C (mantenida durante 1 min), 25 °C/minuto. El espectrómetro de masas se equipó con una  
20 fuente de iones por ionización química (IQ) y el gas reactivo fue metano. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por impacto electrónico (IE) y el voltaje electrónico se fijó en 70 eV. Se realizó un barrido del espectrómetro de masas entre  $m/z$  50-500 y la velocidad de barrido se fijó a 3.25 barrido/s o  
la identificación del compuesto se realizó en un sistema GC-MS (GC 6890, 5973N MSD)  
25 provisto por Agilent Technologies. El espectrómetro de masas se equipó con una sonda de inserción directa (DIP, por sus siglas en inglés) como interfaz fabricada por SIM GmbH. El espectrómetro de masas se configuró con una fuente de iones por ionización química (IQ) y el gas reactivo fue metano. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por impacto electrónico (IE) y el voltaje electrónico se fijó en 70 eV. Se realizó un barrido  
30 del espectrómetro de masas entre  $m/z$  50-500 y la velocidad de barrido se fijó en 3.25 barridos/s. Se aplicó un gradiente lineal de temperatura que partía de 40 °C (mantenida

durante 1 min) y terminaba en 300 °C (mantenida durante 1 min), 25 °C/minuto. La columna que se usó fue una VF-5 MS, DI 0.25 mm x'30m, 0.25 µm (Varian Inc.).

HPLC preparativa: La cromatografía preparativa se realizó en un HPLC Waters de  
5 purificación automática con un detector de haz de diodos. Columna: XTerra MS C8, 19 x  
300 mm, 10 µm. Gradiente con acetonitrilo/acetato de amonio 0.1 M en acetonitrilo al 5%  
en agua MilliQ. Velocidad de flujo: 20 mL/min. Como alternativa, la purificación se llevó  
a cabo en un HPLC LC-8A Shimadzu semipreparativo con un detector Shimadzu SPD-  
10A UV-vis equipado con una columna Waters Symmetry® (C18, 5 µm, 100 mm x 19  
10 mm). Gradiente con acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0.1% en agua MilliQ. Velocidad  
de flujo: 10 mL/min. Como alternativa, se empleó otra columna; columna C18 Atlantis, 19  
x 100 mm, 5 µm. Gradiente con acetonitrilo/acetato de amonio 0.1 M en acetonitrilo al 5%  
en agua MilliQ. Velocidad de flujo: 15 mL/min.

15 El calentamiento por microondas se realizó en un compartimento de un microondas  
Creator o Initiator o Smith Synthesizer en modo único que producía irradiación continua a  
2450 MHz.

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de TLC de Merch (gel de sílice  
20 60 F<sub>254</sub>) y las manchas se visualizaron con luz ultravioleta. La cromatografía en columna se  
realizó en un Combi Flash® Companion™ usando columnas flash RediSep™ en fase  
normal o gel de sílice Merck 60 (0.040-0.063 mm).

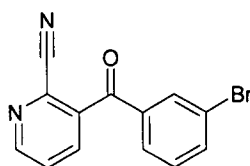
Los compuestos se nombraron usando el software ACD/Name, versión 9.0, de Advanced  
25 Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com),  
2005, o el software Lexichem, versión 1.4, de OpenEye.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

|        |                  |
|--------|------------------|
| h      | hora(s)          |
| 30 THF | tetrahidrofurano |

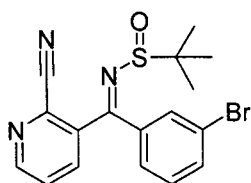
## EJEMPLOS

A continuación se presentan varios ejemplos de compuestos de la invención no limitantes.

5 Ejemplo 13-(3-Bromobenzoyl)piridin-2-carbonitrilo

Se agregó mediante una jeringa una suspensión de cinc sumamente activo (cinc de Rieke) en THF (100 mg/mL, 12.7 mL, 19.4 mmol) a una solución de 3-bromo-2-cianopiridina  
10 (1.189 g, 6.497 mmol) en THF anhidro (20 mL) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente y después a 50 °C durante 15 min. El polvo de cinc restante se dejó sedimentar en la parte inferior del matraz durante toda la noche a -20 °C. La solución de la parte superior se transfirió a otro matraz y se enfrió a -20 °C. A esto se le agregó una solución 1 M de complejo de cianuro de cobre di(bromuro de litio) en  
15 THF (6,82 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min a -20 °C y durante 35 min a 0 °C y después se enfrió a -30 °C antes de la adición de cloruro de 3-bromobenzoylo (1.78 g, 8.12 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h tiempo durante el cual la temperatura pasó de -30 °C a 0 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio y se agregó acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con  
20 solución de carbonato de sodio 1 M y con solución saturada de cloruro de sodio. La solución se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de concentración creciente de acetato de etilo en heptano (0-50 %) produjo 1,18 g (63 % de rendimiento) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (dd, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.96 (t, 1 H), 7.84 - 7.81 (m, 1 H), 7.73 - 7.70 (m, 1 H),  
25 7.68 (dd, 1 H), 7.43 (t, 1 H); MS (CI) m/z M<sup>+</sup> 287, 289.

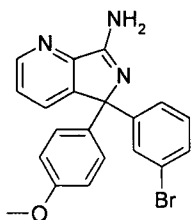
Ejemplo 2N-[(1E)-(3-Bromofenil)(2-cianopiridin-3-il)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se agregó etóxido de titanio (IV) (solución 1 M en THF, 18.7 mL) a una solución de 3-(3-bromobenzoyl)piridin-2-carbonitrilo (2.680 g, 9.334 mmol) y *tert*-butilsulfinamida (1.244 g, 10.27 mmol) en THF anhidro (10 mL) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 50 °C durante 70 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se diluyó con metanol (20 mL) y se agregaron 100 gotas de agua. La mezcla resultante se dejó en reposo durante aproximadamente 1 h y después se filtró a través de un lecho de sulfato de sodio. El material retenido en el filtro se disolvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La mezcla se agitó durante toda la noche, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron con el filtrado anterior, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de concentración creciente de acetonitrilo en diclorometano (0-20 %) dio 2.52 g (69 % de rendimiento) del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.68 (m, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 1.39 (s a, 9 H).

### Ejemplo 3

#### 5-(3-Bromofenil)-5-(4-metoxifenil)-5H-pirroló[3,4-b]piridin-7-amina

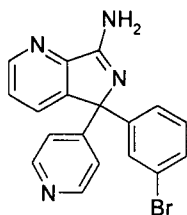


Se agregó gota a gota butyllitio (2.5 M en hexanos, 0.947 mL) a una solución de 4-bromoanisol (483 mg, 2.58 mmol) en THF anhidro a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min y después se agregó gota a gota una solución de *N*-[(1*E*)-(3-bromofenil)-(2-cianopiridin-3-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 2, 840 mg, 2.15 mmol) en THF (10 mL). Se continuó agitando

durante 3 h a  $-78^{\circ}\text{C}$  y después durante 1 h a  $-25^{\circ}\text{C}$ . La reacción se detuvo mediante la adición de agua, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y a esto se le agregó ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y después se concentró. El residuo se particionó entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de concentración creciente de acetato de etilo en diclorometano (0-50 %) y finalmente 5 % de amoníaco 2 M en metanol en acetato de etilo-diclorometano (45:50) dio 115 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (dd, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.14 (t, 1 H), 6.81 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  394, 396  $[\text{M}+1]^+$ .

#### Ejemplo 4

##### 5-(3-Bromofenil)-5-piridin-4-il-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-amina



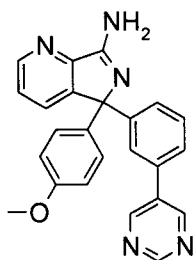
Se diluyó *tert*-butyllitio (solución 1.5 M en pentano, 2.15 mL) con THF anhidro (10 mL) a  $-100^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón. A esto se le agregó gota a gota una solución de 4-yodopiridina (330 mg, 1.773 mmol) en THF anhidro (8 mL), la mezcla se agitó a  $-100^{\circ}\text{C}$  durante 5 min y después se agregó gota a gota una solución de *N*-[(1*E*)-(3-bromofenil)-(2-cianopiridin-3-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 2, 629 mg, 1.612 mmol) en THF (10 mL) mientras se mantenía la temperatura a  $-100^{\circ}\text{C}$  o por debajo. La mezcla se agitó durante 1.5 h, tiempo durante el cual se dejó templar hasta  $-75^{\circ}\text{C}$ . La reacción se detuvo mediante la adición de agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, después se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo

se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes y el residuo se disolvió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de concentración creciente de amoníaco metanólico 2 M en diclorometano (de 0 a 5 %) dio 406 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (dd, 1 H), 8.53 (m, 2 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 7.23 (m, 3 H), 7.18 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  365, 367  $[\text{M}+1]^+$ .

10

#### Ejemplo 5

#### 5-(4-Metoxifenil)-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-amina



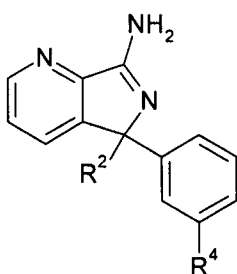
Una mezcla de 5-(3-bromofenil)-5-(4-metoxifenil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-amina (Ejemplo 3.85 mg, 0.215 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (35 mg, 0.280 mmol), aducto de diclorometano y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (18 mg, 0.022 mmol) y carbonato de cesio (210 mg, 0.645 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano, agua y etanol (6:3:1, 5 mL) se calentó por irradiación de microondas a 130 °C, en atmósfera de argón durante 15 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se filtró, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para producir 22 mg (26 % de rendimiento) después de liberar la base libre por tratamiento del acetato con bicarbonato de sodio.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.17 (s, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 8.63 (dd, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.48-7.40 (m, 3 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 6.82 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  394  $[\text{M}+1]^+$ .

25

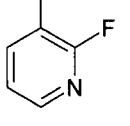
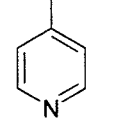
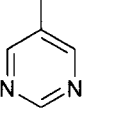
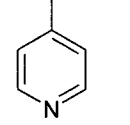
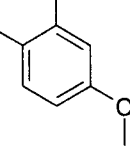
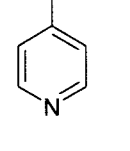
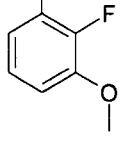
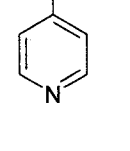
Ejemplos 6-12

Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se hizo reaccionar el derivado de bromofenilpirrolopiridinamina apropiado con el ácido o éster borónico apropiado para producir los compuestos de los Ejemplos 6-12 descritos en la Tabla I.

Tabla I

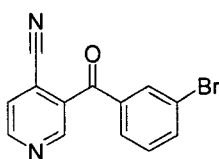


| Ej. | Nombre químico                                                                       | R <sup>4</sup> | R <sup>2</sup> | m/z<br>[M+1] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) ppm                                                                                                                                                     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6   | 5-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-amina |                |                | 411                       | 8.61 (dd, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.48-7.34 (m, 4 H), 7.28-7.21 (m, 3 H), 6.81 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H).                                              |
| 7   | 5-(4-Metoxifenil)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-amina |                |                | 423                       | 8.62 (dd, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.47-7.44 (m, 1 H), 7.39-7.33 (m, 3 H), 7.29 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 6.81 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H). |
| 8   | 5-(4-Metoxifenil)-5-(3-piridin-3-ilfenil)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-amina           |                |                | 393                       | 8.75 (m, 1 H), 8.61 (dd, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.34 (m, 4 H), 7.26 (m, 2 H), 6.81 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H).                         |

|    |                                                                                                                       |                                                                                     |                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9  | 5-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-5-piridin-4-il-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-7-amina                   |    |    | 382 | δ 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.80, 1.26 Hz, 1 H), 8.47 (m, 2 H), 8.39 (dd, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.53-7.42 (m, 5 H), 7.35 (m, 2 H), 6.95 (s a, 2 H).              |
| 10 | 5-Piridin-4-il-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-7-amina                           |    |    | 365 | 9.18 (s, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 4.93, 1.39 Hz, 1 H), 8.54 (m, 2 H) 7.94 (dd, <i>J</i> = 7.71, 1.39 Hz, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.39 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H).             |
| 11 | 0.25 Acetato de 5-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-5-piridin-4-il-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-7-amina |    |    | 411 | 8.67 (dd, 1 H), 8.53 (m, 2 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.03 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.07 (s, 0.75 H). |
| 12 | 0.5 Acetato de 5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5-piridin-4-il-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-7-amina  |  |  | 411 | 8.67 (dd, 1 H), 8.53 (m, 2 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.44 (m, 4 H), 7.33 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.07 (s, 1.5 H).                                |

### Ejemplo 13

#### 3-(3-Bromobenzoil)piridin-4-carbonitrilo



5

Se agregó mediante una jeringa una suspensión de cinc muy activo (cinc de Rieke) en THF (100 mg/mL, 33 mL, 50 mmol) a una solución de 3-bromo-4-cianopiridina (3.02 g, 16.5 mmol) en THF anhidro (100 mL) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 3 h a 50 °C y después el exceso de polvo de cinc se dejó sedimentar a -20 °C durante 2 días. La solución de la parte superior se transfirió a otro matraz y se enfrió a -20 °C, a esto se le agregó una solución 1 M de complejo de cianuro de cobre di(bromuro de litio) en THF (17.3 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min a -20 °C y durante 30 min a 0 °C y

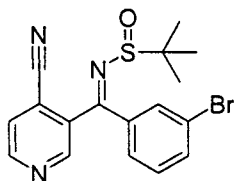
10

después se enfrió a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  antes de la adición de cloruro de 3-bromobenzoilo (1.78 g, 8.12 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h tiempo durante el cual la temperatura pasó de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas  
5 combinadas se lavaron con solución de carbonato de sodio 1 M, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de concentración creciente de acetato de etilo en heptano (0-50 %) produjo 2.1 g de una mezcla de especies diferentes que contenían el compuesto del título. MS (CI)  $m/z$  287, 289  $[M+1]^+$ .

10

#### Ejemplo 14

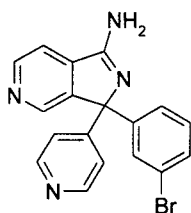
##### *N*-[(1*E*)-(3-Bromofenil)(4-cianopiridin-3-il)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamida



El compuesto del título se preparó según se describe en el Ejemplo 2 comenzando con una  
15 mezcla que contenía 3-(3-bromobenzoil)piridin-4-carbonitrilo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (m, 1 H), 8.70 (s a, 1 H), 7.75 (s a, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.33 (s a, 9 H).

#### Ejemplo 15

##### 3-(3-Bromofenil)-3-piridin-4-il-3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-amina



20

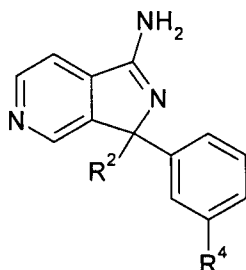
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 62 % como se describe en el Ejemplo 4 partiendo de *N*-[(1*E*)-(3-bromofenil)-(4-cianopiridin-3-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfinamida (Ejemplo 14).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.17 (d, 1 H), 8.73 (d, 1

H), 8.47 (m, 2 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.28 (t, 1 H), 7.21 (s a, 2 H).

Ejemplos 16-17

- 5 Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se hizo reaccionar 3-(3-bromofenil)-3-piridin-4-il-3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-amina con el ácido o éster borónico apropiado para dar los compuestos de los Ejemplos 16-17 descritos en la Tabla II.

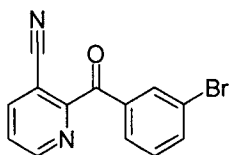
**Tabla II**



| Ej. | Nombre químico                                                                                      | R <sup>4</sup> | R <sup>2</sup> | m/z<br>[M+1] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>ppm                                                                                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16  | 3-Piridin-4-il-3-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-amina         |                |                | 411                       | 9.31 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 9.04 (s, 2 H), 8.72 (d, 1 H), 8.47 (m, 2 H), 7.82 (dd, 1 H), 7.73 (t, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.38 (m, 2 H). |
| 17  | 3-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-3-piridin-4-il-3 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-amina |                |                | 423                       | 9.20 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.47 (m, 2 H), 8.22 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.47 (m, 4 H), 7.37 (m, 2 H) 7.18 (s a, 2 H).               |

15 Ejemplo 18

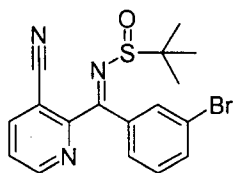
N-[(1*E*)-(3-Bromofenil)-(4-cianopiridin-3-il)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamida



Se agregó una solución de bromuro de isopropilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 5.27 ml, 5.27 mmol) a una solución de 2-yodonicotinonitrilo (1.102 g, 4.79 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a  $-60^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 30 minutos manteniendo la temperatura entre  $-60$  y  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se enfrió después a  $-78^{\circ}$  y se agregó a una solución fría ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) de cloruro de 3-bromobenzoilo (2.103 g, 9.58 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche mientras se dejaba que la temperatura aumentara lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-50 %) para dar 1.140 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (CI)  $m/z$  287, 289  $[M+1]^+$ .

#### 15 Ejemplo 19

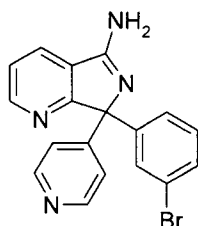
##### *N*-[(1*E*)-(3-Bromofenil)-(3-cianopiridin-2-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfinamida



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27 % mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2 usando *N*-[(1*E*)-(3-bromofenil)-(4-cianopiridin-3-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfinamida como material de partida.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.91 (dd, 1 H), 8.46 (dd, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 9 H).

#### Ejemplo 20

##### 25 7-(3-Bromofenil)-7-piridin-4-il-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina



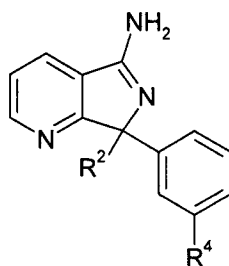
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 63 % mediante un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4 usando *N*-[(1*E*)-(3-bromofenil)-(3-cianopiridin-2-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfinamida como material de partida.

5 RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.70 (dd, 1 H), 8.46 (m, 2 H), 8.18 (dd, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 7.15 (s a, 2 H); MS (ES) *m/z* 365, 367 [M+1]<sup>+</sup>.

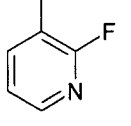
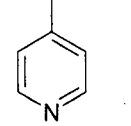
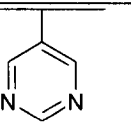
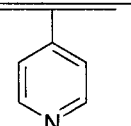
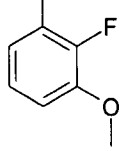
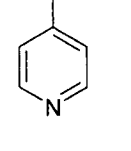
#### Ejemplo 21-23

10 Usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se hizo reaccionar 7-(3-bromofenil)-7-piridin-4-il-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina con el ácido o éster borónico apropiado para producir los compuestos de los Ejemplos 21-23 descritos en la Tabla III.

15 **Tabla III**



| Ej. | Nombre químico | R <sup>4</sup> | R <sup>2</sup> | <i>m/z</i><br>[M+1] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H-RMN (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>ppm |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|

|    |                                                                                    |                                                                                    |                                                                                    |     |                                                                                                                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 | 7-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7-piridin-4-il-7H-pirrol[3,4-b]piridin-5-amina   |   |   | 382 | 8.69 (dd, 1 H) 8.46 (m, 2 H) 8.23 (m, 1 H) 8.19 (dd, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 7.86 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.55 (m, 2 H) 7.51 (dd, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.13 (s a, 2 H)               |
| 22 | 7-Piridin-4-il-7-(3-pirimidin-5-ilfenil)-7H-pirrol[3,4-b]piridin-5-amina           |   |   | 365 | 9.18 (s, 1 H) 8.97 (s, 2 H) 8.71 (dd, 1 H) 8.45 (m, 2 H) 8.18 (dd, 1 H) 7.96 (t, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 7.64 (m, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 7.51 (dd, 1 H) 7.47 (t, 1 H) 7.12 (s a, 2 H) |
| 23 | 7-(2'-Fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-7-piridin-4-il-7H-pirrol[3,4-b]piridin-5-amina |  |  | 411 | 8.68 (dd, 1 H) 8.45 (m, 2 H) 8.17 (dd, 1 H) 7.78 (m, 1 H) 7.64 (m, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.16 (m, 2 H) 7.09 (s a, 2 H) 6.91 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) |

### Ensayos

Los compuestos se probaron en al menos uno de los siguientes ensayos:

5

#### *β-Enzima Secretasa*

La enzima empleada en los ensayos de Escisión IGEN, Fluorescente, TR-FRET y BiaCore se describe de la manera siguiente:

La parte soluble de la β-secretasa humana (AA 1 – AA 460) se clonó en el vector de expresión de mamífero ASP2-Fc10-1-IRES-GFP-neoK. El gen se fusionó al dominio Fc de IgG1 (marcador de afinidad) y se clonó de forma estable en células HEK 293. Se conservó sBACE-Fc purificado en solución reguladora de Tris a pH 9.2 y con una pureza del 95 %.

10

#### *Ensayo de escisión IGEN*

Se diluyó la enzima hasta 43 µg/mL en MES 40 mM a pH 5.0. El sustrato IGEN se diluyó hasta 12 µM en MES 40 mM a pH 5.0. Los compuestos se diluyeron hasta la concentración deseada en dimetilsulfóxido (la concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo es de 5 %). El ensayo se realizó en una placa para PCR de 96 pocillos de Greiner (#650201). Se agregaron a la placa el compuesto en dimetilsulfóxido (3 µL) y la enzima (27 µL) y se preincubaron durante 10 min. La reacción partió del sustrato (30 µL). La

20

dilución final de la enzima fue de 20 µg/ml y la concentración final del sustrato fue de 6 µM. Después de 20 minutos de reacción a temperatura ambiente (TA), la reacción se detuvo extrayendo 10 µL de la mezcla de reacción y diluyéndolos 1:25 en Trizma-HCl 0.2 M a pH 8.0. El producto se cuantificó agregando 50 µL de una dilución 1:5000 del anticuerpo del neoepítipo a 50 µL de la dilución 1:25 de la mezcla de reacción (todos los anticuerpos y las microesferas recubiertas con estreptavidina se diluyeron en PBS que contenía 0.5 % de BSA y 0.5% de Tween 20). Posteriormente, se agregaron 100 µL de microesferas recubiertas con estreptavidina 0.2 mg/mL (Dynabeads M-280) y se agregó una dilución 1:5000 de anticuerpo de cabra anti-conejo rutenilado (Ru-GαR). Se midió la electroquimioluminiscencia de la mezcla en un analizador BioVeris M8 2 horas después de la incubación con agitación a TA. El control con dimetilsulfóxido definió el nivel del 100 % de actividad y el 0 % de actividad se definió por exclusión de la enzima (usando en su lugar solución reguladora de MES 40 mM a pH 5.0).

#### 15 *Ensayo fluorescente*

Se diluyó la enzima hasta 52 µg/mL en MES 40 mM a pH 5.0. El sustrato (Dabcyl-Edans) se diluyó hasta 30 µM en MES 40 mM a pH 5.0. Los compuestos se diluyeron hasta la concentración deseada en dimetilsulfóxido (la concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo es de 5 %). El ensayo se realizó en una placa Corning de 348 pocillos, de fondo redondo, de bajo volumen y de superficie no adherente (Corning #3676). Se agregó la enzima (9 µL) junto con 1 µL de compuesto en dimetilsulfóxido a la placa y se preincubó durante 10 min. Se agregó el sustrato (10 µL) y se dejó que la reacción transcurriera en la oscuridad a TA durante 25 min. La dilución final de la enzima fue de 23 µg/ml y la concentración final de sustrato fue 15 µM (Km de 25 µM). La fluorescencia del producto se midió en un lector de placas Victor II con una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 485 nm usando un protocolo para el péptido de Edans marcado. El control con dimetilsulfóxido definió el nivel del 100 % de actividad y el 0 % de actividad se definió por exclusión de la enzima (usando en su lugar solución reguladora de MES 40 mM a pH 5.0).

30

#### *Ensayo TR-FRET*

La enzima se diluyó hasta 6 µg/mL y el sustrato (Europium)CEVNLDAEFK(Qsy7) hasta 200 nM en la solución reguladora de la reacción (acetato de sodio, CHAPS, triton x-100, EDTA a pH 4.5). Los compuestos se diluyeron hasta la concentración deseada en dimetilsulfóxido (la concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo es de 5 %). El  
5 ensayo se realizó en una placa Costar de 348 pocillos, de fondo redondo, de bajo volumen y de superficie no adherente (Corning #3676). Se agregaron la enzima (9 µL) y 1 µL del compuesto en dimetilsulfóxido a la placa, se mezclaron y se preincubaron durante 10 min. Se agregó el sustrato (10 µL) y se dejó que la reacción transcurriera en la oscuridad a TA durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de 7 µL de acetato de sodio a pH 9. La  
10 fluorescencia del producto se midió en un lector de placas Victor II con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una longitud de onda de emisión de 615 nm. La concentración final de la enzima fue de 2.7 µg/ml y la concentración final del sustrato fue 100 nM (Km de 290 nM). El control con dimetilsulfóxido definió el nivel del 100 % de actividad y el 0 % de actividad se definió por exclusión de la enzima (usando en su lugar la  
15 solución reguladora de la reacción).

#### *Preparación del chip sensor de BACE Biacore*

Se analizó BACE en un instrumento Biacore 3000 uniendo un isótero del estado de transición peptídico (TSI) o una versión mezclada del TSI peptídico a la superficie de un  
20 chip sensor CM5 Biacore. La superficie del chip sensor CM5 tiene 4 canales diferentes que se pueden usar para acoplar los péptidos. El péptido mezclado KFES-estatina-ETIAEVENV se acopló al canal 1 y el inhibidor de TSI KTEEISEVN-estatina-VAEF se acopló al canal 2 del mismo chip. Los dos péptidos se disolvieron con una tasa de 0.2 mg/mL en acetato de sodio 20 mM a pH 4.5 y después las soluciones se centrifugaron a  
25 14K rpm para eliminar cualquier partícula. Los grupos carboxilo de la capa de dextrano se activaron inyectando una mezcla uno a uno de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida 0.5 M y *N*-hidroxisuccinimida 0.5 M con una tasa de 5 µL/min durante 7 min. Después la solución patrón del péptido de control se inyectó en el canal 1 durante 7 min con una tasa de 5 µL/min y después los grupos carboxilo activados restantes se  
30 bloquearon por inyección de etanolamina 1 M durante 7 min con una tasa de 5 µL/min.

#### *Protocolo del ensayo de BACE Biacore*

El ensayo de BACE Biacore se realizó por dilución de BACE hasta 0.5  $\mu$ M en solución reguladora de acetato de sodio a pH 4.5 (la solución reguladora del análisis sin dimetilsulfóxido). La enzima BACE diluida se mezcló con dimetilsulfóxido o el compuesto se diluyó en dimetilsulfóxido hasta una concentración final de 5 % de dimetilsulfóxido. La mezcla BACE/inhibidor se incubó durante 30 minutos a TA antes de inyectarse sobre los canales 1 y 2 del chip CM5 de Biacore a una velocidad de 20  $\mu$ L/min. Como BACE se unió al chip la señal se midió en unidades de respuesta (UR). La unión de BACE al inhibidor de TSI en el canal 2 dio una señal determinada. La presencia de un inhibidor de BACE redujo la señal al unirse a BACE e inhibir la interacción con el TSI peptídico en el chip. Cualquier unión al canal 1 fue no específica y se restó de las respuestas del canal 2. El control con dimetilsulfóxido se definió como el 100 % y el efecto del compuesto se presentó como porcentaje de inhibición del control con dimetilsulfóxido.

#### *Ensayos de células enteras de beta-secretasa*

##### *15 Generación de HEK293-APP695*

El plásmido pcDNA3.1 que codifica el ADNc del APP695 humano de tamaño normal se transfectó establemente en las células HEK 293 usando el reactivo de transfección Lipofectamina según el protocolo de fabricación (Invitrogen). Las colonias se seleccionaron con 0.1-0.5 mg/mL de zeocina. Se realizó clonación de dilución limitada para generar líneas celulares homogéneas. Los clones se caracterizaron por los niveles de expresión de APP y A $\beta$  secretado en los medios acondicionados usando un ensayo de ELISA desarrollado en el propio laboratorio.

#### *Cultivo celular para HEK293-APP695*

25 Las células HEK293 que expresan de forma estable APP (HEK293-APP695) humano tipo natural se cultivaron a 37 °C, con 5 % de CO<sub>2</sub> en DMEM que contenía glucosa 4500 g/L, GlutaMAX y piruvato de sodio complementado con 10 % de FBS, 1 % de aminoácidos no esenciales y 0.1 mg/mL del antibiótico de selección zeocina.

##### *30 Ensayo de liberación de A $\beta$ 40*

Se cosecharon las células HEK293-APP695 a una confluencia del 80-90 % y se sembraron con una concentración de  $0.2 \times 10^6$  células/mL, 100 mL de suspensión celular/pocillo,

sobre una placa recubierta con poli-D-lisina de 96 pocillos y fondo negro transparente. Después de incubar durante toda la noche a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>, el medio celular se reemplazó por medio de cultivo celular con penicilina y estreptomina (100 U/mL, 100 µg/mL, respectivamente) que contenía los compuestos de ensayo en una concentración final de dimetilsulfóxido del 1 %. Las células se expusieron a los compuestos de ensayo durante 24 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Para cuantificar la cantidad de Aβ liberado, se transfirieron 100 µL de medio celular a una placa de polipropileno de 96 pocillos de fondo redondo (placa de ensayo). La placa de células se reservó para el ensayo de ATP, como se describe más adelante. Se agregaron a la placa de ensayo 50 µL de la solución de detección primaria que contenía 0.5 µg/mL de anticuerpo de conejo anti-Aβ40 y 0.5 µg/mL del anticuerpo 6E10 monoclonal de ratón biotinilado en DPBS con 0.5 % de BSA y 0.5 % de Tween-20 por pocillo y se incubó durante toda la noche a 4 °C. Después, se agregaron 50 µL de la solución de detección secundaria que contenía 0.5 µg/mL de un anticuerpo de cabra anti-conejo rutenilado y 0.2 mg/mL de microesferas recubiertas con estreptavidina (Dynabeads M-280) por pocillo. La placa se agitó vigorosamente a TA durante 1-2 horas. Después se midió la electroquimioluminiscencia de la placa en un Analizador BioVeris M8.

#### *Cultivo celular para SH-SY5Y*

Se cultivaron células SH-SY5Y a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub> en DMEM/F-12 1:1 que contenía GlutaMAX complementado con HEPES 1 mM, 10 % de FBS y 1 % de aminoácidos no esenciales.

#### *Ensayo de liberación de sAPPβ*

Se cosecharon células SH-SY5Y con una confluencia del 80-90 % y se sembraron con una concentración de  $1.5 \times 10^6$  células/mL, 100 mL de suspensión de células/pocillo, sobre una placa de cultivo tisular de 96 pocillos de fondo plano negro transparente. Después de 7 horas de incubación a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>, el medio celular se reemplazó con 90 µL de medio de cultivo celular con penicilina y estreptomina (100 U/mL, 100 µg/mL, respectivamente) que contenía los compuestos de ensayo en una concentración final de dimetilsulfóxido de 1 %. Las células se expusieron a los compuestos de ensayo durante 18 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Para medir la sAPPβ liberada en el medio celular, se usaron

microplacas de sAPP $\beta$  de Meso Scale Discovery (MSD) y el ensayo se realizó según el protocolo del fabricante. En resumen, se transfirieron 25  $\mu$ L del medio celular a una microplaca de MSD sAPP $\beta$  bloqueada previamente. La placa de células se reservó para el ensayo de ATP, como se describe más adelante. El sAPP $\beta$  se capturó durante la agitación a TA durante 1 hora, mediante anticuerpos salpicados en los pocillos de la microplaca. Después de múltiples lavados, se agregó el anticuerpo de detección marcado SULFO-TAG (25  $\mu$ L/pocillo, concentración final 1 nM) a la placa de ensayo y la placa se incubó con agitación a TA durante 1 hora. Después de múltiples lavados, se agregaron 150  $\mu$ L/pocillo de solución reguladora T Read a la placa. Después de 10 minutos a TA, se leyó la electroquimioluminiscencia de la placa en el SECTOR™ Imager.

*Ensayo de ATP*

Como se indicó anteriormente, después de transferir el medio para análisis de A $\beta$ 40 o sAPP $\beta$  de la placa de células, la placa se usó para analizar la citotoxicidad usando un juego de reactivos de proliferación celular/citotoxicidad ViaLight™ Plus de Cambrex BioScience que mide el ATP celular total. El ensayo se realizó según el protocolo del fabricante. En resumen, se agregaron 50  $\mu$ L de reactivo de lisis celular por pocillo. Las placas se incubaron a TA durante 10 min. Dos minutos después de añadir 100  $\mu$ L del reactivo para ATP ViaLight™ Plus reconstituido, se midió la luminiscencia en un contador multietiqueta Wallac Victor<sup>2</sup> 1420.

Resultados

Los valores de K<sub>i</sub> típicos para los compuestos de la presente invención entran en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 000 nM. Los datos biológicos de los compuestos finales ejemplificados se indican a continuación en la Tabla III.

**TABLA III.**

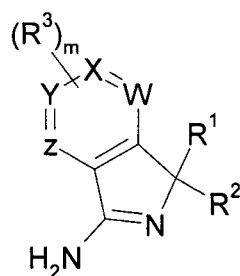
| Ejemplo N.º | K <sub>i</sub> en el ensayo TR-FRET |
|-------------|-------------------------------------|
| 5           | 282 nM                              |
| 6           | 275 nM                              |
| 7           | 178 nM                              |
| 8           | 339 nM                              |

84

|    |        |
|----|--------|
| 9  | 295 nM |
| 10 | 324 nM |
| 11 | 219 nM |
| 12 | 398 nM |
| 16 | 91 nM  |
| 17 | 62 nM  |
| 21 | 93 nM  |
| 22 | 170 nM |
| 23 | 88 nM  |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



I

en la que

$R^1$  se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está

opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ; y donde dicho arilo o heteroarilo se fusiona  
opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7  
miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, donde dicho sistema de anillo  
bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ;

$R^2$  se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está  
opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ; y donde dicho arilo o heteroarilo se fusiona  
opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7  
miembros para formar un sistema de anillo bicíclico, donde dicho sistema de anillo  
bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^4$ ;

20

$R^3$  se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, CHO,  $C_{0-6}$ alquilCN,  $OC_{1-6}$

alquilCN,  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilOR<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$   
alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$   
alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilCOR<sup>5</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilCOR<sup>5</sup>,  
NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilSR<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$   
alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>,  $OC_{0-6}$ alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$   
alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$ alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilSO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  $C_{0-6}$   
alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>,  $OC_{2-6}$ alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>,  $OC_{1-6}$ alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$

- $\text{C}_6\text{alquilSOR}^5$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  o  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^{11}$ , y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;
- W es C o N;  
 X es C o N;  
 Y es C o N;  
 Z es C o N;
- siempre que cuando:
- W y X sean N, Y y Z sean C;  
 W e Y sean N, X y Z sean C;  
 W y Z sean N, X e Y sean C;  
 X e Y sean N, W y Z sean C;  
 X y Z sean N, W e Y sean C;  
 Y y Z sean N, W y X sean C;  
 W, X e Y sean C, Z sea N;  
 W, X y Z sean C, Y sea N;  
 W, Y y Z sean C, X sea N;
- X, Y y Z sean C, W = N;  
 m es 0, 1, 2 ó 3;

- $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre halógeno, nitro,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{OSF}_5$ , CHO,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilCN}$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilCN}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilOR}^5$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilOR}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilOC}_{2-6}\text{alquilNR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilCO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilCO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilCONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilCONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{CO})\text{R}^6$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^5(\text{CO})\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^5(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{OR}^5$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilCOR}^5$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilCOR}^5$ ,

$\text{NR}^5(\text{CO})(\text{CO})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^5(\text{CO})(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSR}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilOSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO})\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO})\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSOR}^5$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  o  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^{11}$ , y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

$\text{R}^5$  se selecciona entre hidrógeno,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilNR}^7\text{R}^8$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$  o  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más A;

$\text{R}^6$  se selecciona entre hidrógeno y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilOR}^7$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{C}_{1-6}\text{alquilNR}^7\text{R}^8$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$  o  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S que esté opcionalmente sustituido con A; siempre que dos grupos  $\text{R}^5$  estén presentes en la estructura pueden entonces, opcionalmente, formar juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno

o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que esté opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con uno o más A;

A se selecciona entre oxo, halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CN, OR<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>(CO)R<sup>10</sup>, O(CO)C<sub>1-6</sub>alquilo, (CO)OC<sub>1-6</sub>alquilo, COR<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, (CO)C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (SO<sub>2</sub>)C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo o C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo está opcionalmente sustituido con halo, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, nitro, ciano, OR<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

25 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres hidroxilo, ciano, halógeno o C<sub>1-3</sub>alquiloxi; o

30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con hidroxilo, C<sub>1-3</sub>alquiloxi, ciano o halógeno;

R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 5 NR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>,  
 NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>,  
 NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>  
 6alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>  
 10 6alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>,  
 OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo,  
 C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>  
 6alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>  
 6alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>  
 15 6cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>  
 6alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente  
 sustituido con uno o más A;

como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente  
 aceptables.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que  
 R<sup>1</sup> se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está  
 opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>;

25 R<sup>2</sup> se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está  
 opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>  
 6alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>  
 30 6alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>  
 6alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>,

- $\text{NR}^5(\text{CO})(\text{CO})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^5(\text{CO})(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSR}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquil}(\text{SO})\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilOSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSO}_3\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO})\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilNR}^5(\text{SO})\text{R}^6$ ,  $\text{OC}_{1-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilSOR}^5$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  y  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$ , donde dicho  $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$ ,  $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_{3-6}\text{cicloalquenilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilC}_6\text{cicloalquinilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheteroarilo}$ ,  $\text{C}_{0-6}\text{alquilheterociclilo}$  o  $\text{OC}_{2-6}\text{alquilheterociclilo}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^{11}$ , y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;
- W es C o N;  
 X es C o N;  
 Y es C o N;  
 Z es C o N;
- siempre que cuando:
- W y X sean N, Y y Z sean C;  
 W e Y sean N, X y Z sean C;  
 W y Z sean N, X e Y sean C;  
 X e Y sean N, W y Z sean C;  
 X y Z sean N, W e Y sean C;  
 Y y Z sean N, W y X sean C;  
 W, X e Y sean C, Z sea N;  
 W, X y Z sean C, Y sea N;  
 W, Y y Z sean C, X sea N;
- X, Y y Z sean C, W = N;
- m es 0, 1, 2 ó 3;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilOSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>, y donde cualquiera de los grupos arilo o heteroarilo individuales se puede fusionar opcionalmente con un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros para formar un sistema de anillo bicíclico en el que el sistema de anillo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, C<sub>1</sub>-6alquilo, C<sub>2</sub>-6alquenilo, C<sub>2</sub>-6alquinilo, C<sub>0</sub>-6alquilC<sub>3</sub>-6cicloalquilo, C<sub>0</sub>-6alquilC<sub>3</sub>-6cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-6alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0</sub>-6alquilarilo, C<sub>0</sub>-6alquilheteroarilo, C<sub>0</sub>-6alquilheterociclilo y C<sub>1</sub>-6alquilNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde dicho C<sub>1</sub>-6alquilo, C<sub>2</sub>-6alquenilo, C<sub>2</sub>-6alquinilo, C<sub>0</sub>-6alquilC<sub>3</sub>-6cicloalquilo, C<sub>0</sub>-6alquilC<sub>3</sub>-6cicloalquenilo, C<sub>0</sub>-6alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0</sub>-6alquilarilo, C<sub>0</sub>-6alquilheteroarilo o C<sub>0</sub>-6alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;

R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno y C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>7</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-</sub>



cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-</sub>

alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S que esté opcionalmente sustituido con A;

- 5 siempre que dos grupos R<sup>5</sup> estén presentes en la estructura pueden entonces, opcionalmente, formar juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S, que esté opcionalmente sustituido con uno o más A;

- 10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-</sub>

alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo,

donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-</sub>

alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o

- 15 C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con uno o más A;

A se selecciona entre oxo, halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CN, OR<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo,

- 20 C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-</sub>

alquilheterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi,

difluorometoxi, trifluorometoxi, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>(CO)R<sup>10</sup>,

O(CO)C<sub>1-6</sub>alquilo, (CO)OC<sub>1-6</sub>alquilo, COR<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>,

(CO)C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (SO<sub>2</sub>)C<sub>1-6</sub>alquilNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> y SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo,

- 25 C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo,

C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo o C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo está

opcionalmente sustituido con halo, OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, nitro, ciano, OR<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo,

fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi o

trifluorometoxi;

30

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-</sub>  
alquinilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y

heterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>6</sub>cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres hidroxilo, ciano, halógeno o C<sub>1-3</sub>alquilo; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S opcionalmente sustituido con hidroxilo, C<sub>1-3</sub>alquilo, ciano o halógeno;

R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OSF<sub>5</sub>, CHO, C<sub>0-6</sub>alquilCN, OC<sub>1-6</sub>alquilCN, C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilOC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(CO)R<sup>6</sup>, O(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)OR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, O(CO)OR<sup>5</sup>, O(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilCOR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>(CO)(CO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, OC<sub>0-6</sub>alquil(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquil(SO)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>2-6</sub>alquilNR<sup>5</sup>(SO)R<sup>6</sup>, OC<sub>1-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilSOR<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo y OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo, donde dicho C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>3-6</sub>cicloalquenilo, C<sub>0-6</sub>alquilC<sub>6</sub>cicloalquinilo, C<sub>0-6</sub>alquilarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, C<sub>0-6</sub>alquilheterociclilo o OC<sub>2-6</sub>alquilheterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más A;

como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde X es C o N; Y es C; Z es C o N; y W es C.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde X es C; Y es C; Z es N; y W es C.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde m es 0.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, donde  $R^1$  es arilo y dicho arilo está opcionalmente sustituido con un  $R^4$ .
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde  $R^1$  es fenilo sustituido con un  $R^4$ .
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde  $R^4$  es  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo, donde dicho  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{11}$ .
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde  $R^4$  es pirimidilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde  $R^4$  es piridilo.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde  $R^4$  es piridilo, sustituido con un  $R^{11}$  y dicho  $R^{11}$  es halo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde  $R^4$  es piridilo, sustituido con un  $R^{11}$ , dicho  $R^{11}$  es  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup>; donde dicho  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup> representa metoxi.
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde  $R^4$  es  $C_{0-6}$ alquilarilo, donde dicho  $C_{0-6}$ alquilarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{11}$ .
- 25 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde  $R^4$  representa fenilo sustituido con dos  $R^{11}$  y dichos  $R^{11}$  son un halo y un  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup>; donde dicho  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup> representa metoxi.
- 30 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, donde  $R^2$  es heteroarilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde dicho heteroarilo es piridilo.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, donde  $R^2$  es arilo sustituido con un  $R^{11}$ .
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicho  $R^{11}$  representa  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup>; donde dicho  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>5</sup> representa metoxi.
- 10 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es N; W es C; Y es C y Z es C.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, donde m es 0.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, donde  $R^1$  es  $C_{0-6}$ alquilarilo, opcionalmente sustituido con un  $R^4$ .
- 15 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde  $R^1$  es fenilo sustituido con un  $R^4$ .
- 20 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, donde  $R^4$  es  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo, donde dicho  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{11}$ .
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, donde  $R^4$  es pirimidilo.
- 25 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, donde  $R^4$  es piridilo sustituido con un  $R^{11}$ , siendo dicho  $R^{11}$  halo.
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, donde  $R^2$  es heteroarilo.
- 30 27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, donde dicho heteroarilo es piridilo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que  
R<sup>1</sup> es arilo, donde dicho arilo está sustituido con un R<sup>4</sup>;  
R<sup>2</sup> se selecciona entre arilo y heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo está  
opcionalmente sustituido con un R<sup>4</sup>;
- 5 W es C;  
X es C o N;  
Y es C;  
Z es C o N;  
m es 0;
- 10 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alquilarilo y C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo, donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilarilo o C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>11</sup>;  
R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo;  
R<sup>8</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo;
- 15 R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre halógeno y C<sub>0-6</sub>alquilOR<sup>8</sup>.
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es C; W es N; Y es C; y Z es C.
- 20 30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde m es 0.
31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde R<sup>1</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilarilo, opcionalmente sustituido con un R<sup>4</sup>.
- 25 32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con un R<sup>4</sup>.
33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde R<sup>4</sup> es C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilarilo, donde dicho C<sub>0-6</sub>alquilheteroarilo o C<sub>0-6</sub>alquilarilo está opcionalmente
- 30 sustituido con uno o más R<sup>11</sup>.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde  $R^4$  es  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo, donde dicho  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{11}$ .
35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde  $R^4$  es pirimidilo.
- 5 36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde  $R^4$  es piridilo sustituido con un  $R^{11}$ , siendo dicho  $R^{11}$  halo.
37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde  $R^4$  es fenilo sustituido con  
10 dos  $R^{11}$ , estando dichos  $R^{11}$  independientemente seleccionados entre halógeno y  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>8</sup>.
38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, donde  $R^2$  es piridilo.
- 15 39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizado por que  
 $R^1$  es arilo, donde dicho arilo está sustituido con un  $R^4$ ;  
 $R^2$  es heteroarilo;  
 $W$  es N;  
 $X$  es C;  
20  $Y$  es C;  
 $Z$  es C;  
 $m$  es 0;  
 $R^4$  se selecciona independientemente entre  $C_{0-6}$ alquilarilo y  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo, donde  
dicho  $C_{0-6}$ alquilarilo o  $C_{0-6}$ alquilheteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más  
25  $R^{11}$ ;  
 $R^{11}$  se selecciona independientemente entre halógeno y  $C_{0-6}$ alquilOR<sup>8</sup>.
40. Un compuesto seleccionado de:  
5-(4-Metoxifenil)-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;  
30 5-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;  
5-(4-Metoxifenil)-5-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;  
5-(4-Metoxifenil)-5-(3-piridin-3-ilfenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;

- 5-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-5-piridin-4-il-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;  
5-Piridin-4-il-5-(3-pirimidin-5-ilfenil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;  
0.25 Acetato de 5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-5-il)-5-piridin-4-il-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;  
5 0.5 Acetato de 5-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-5-piridin-4-il-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-amina;  
3-Piridin-4-il-3-(3-pirimidin-5-ilfenil)-3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-amina; 3-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-3-piridin-4-il-3*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-amina;  
7-[3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7-piridin-4-il-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina;  
10 7-Piridin-4-il-7-(3-pirimidin-5-ilfenil)-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina; y  
7-(2'-Fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-7-piridin-4-il-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-amina;  
como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.
- 15 41. Una formulación farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 en asociación con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 para ser utilizado como un medicamento.
43. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 como un medicamento para el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con A $\beta$ .
- 25 44. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 como un medicamento para el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con A $\beta$ , donde dicha patología relacionada con A $\beta$  es el síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de  
30 Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer,

demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

5 45. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con A $\beta$ .

46. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 en la  
10 fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con A $\beta$ , donde dicha patología relacionada con A $\beta$  es el síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado  
15 con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

20 47. Un método para inhibir la actividad de BACE que comprende poner en contacto dicha BACE con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

48. Un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad  
25 terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

49. El método de la reivindicación 48, en que dicha patología relacionada con A $\beta$  es síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia  
30 cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la

enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

5 50. El método de la reivindicación 48, donde dicho mamífero es un ser humano.

51. Un método para tratar o prevenir una patología relacionada con A $\beta$  en un mamífero, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones  
10 1 a 40 y de al menos un agente potenciador de la cognición, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa.

52. El método de la reivindicación 51, en que dicha patología relacionada con A $\beta$  es el síndrome de Down, una angiopatía  $\beta$ -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia  
15 cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociado con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de  
20 Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

53. El método de la reivindicación 51, donde dicho mamífero es un ser humano.



## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [ X ]

MODELO DE UTILIDAD ☐ [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [ X ] 0
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [ X ] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [ X ] 23
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [ X ] 2

COMPLETA ☒ [ X ]

INCOMPLETA ☐ [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ [ ]

COMPLETA ☐ [ ]

INCOMPLETA ☐ [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ [ ]

COMPLETA ☐ [ ]

INCOMPLETA ☐ [ ]

\_\_\_\_\_  
Firma Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
ASTRAZENECA AB  
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 127716          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/SE2008/050563 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 15/12/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

381

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 127716

~~JESUS FERNEL GARCIA GARCIA~~  
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 15 ENE. 2010  
adpall



Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
ASTRAZENECA AB  
ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 127716          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/SE2008/050563 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 15/12/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**382**

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JESUS FERNEL GARCIA GARCIA  
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 15 ENE. 2010  
adpall