

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de publicación internacional
WO 2018/172587 A1

(43) Fecha de publicación internacional
27 de septiembre de 2018 (27.09.2018) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación internacional de patentes:

C07D 473/30 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)

C07D 473/38 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2018/070215

(22) Fecha de presentación internacional:

21 de marzo de 2018 (21.03.2018)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 201730399 22 de marzo de 2017 (22.03.2017) ES

(71) Solicitante: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; C/ Serrano, 117, 28006 Madrid (ES).

(72) Inventores: **MARTINEZ GIL, Ana**; CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB), C/ Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid (ES). **PEREZ, Daniel I.**; CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB), C/ Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid (ES). **GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen**; CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB), C/ Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid (ES). **MARTIN-REQUERO, Angeles**; CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB), C/ Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid (ES). **ROJAS PRATS, Elisa**; CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB), C/ Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid (ES). **MARTINEZ-GONZALEZ, Loreto**; CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB), C/ Ramiro de Maeztu, 9, 28040 Madrid (ES). **PEREZ, Concepción**; INSTITUTO DE QUÍMICA MÉDICA (IQM), C/ Juan de La Cierva, 3, 28006 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Darío, 4, 28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: CDC-7-INHIBITOR COMPOUNDS AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL CONDITIONS

(54) Título: COMPUESTOS INHIBIDORES DE CDC-7 Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS

(57) Abstract: The present invention relates to a series of substituted purine derivatives capable of inhibiting Cdc7 kinase activity and, as such, suitable for use in the treatment of neurological diseases such as, inter alia, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis or frontotemporal dementia, involving hyperphosphorylation of TDP-43 and the subsequent formation of clusters, induced by Cdc7.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una serie de derivados de purina sustituidas que son capaces de inhibir la actividad de la quinasa CDC7, por lo que resultan útiles para el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica o la demencia frontotemporal, entre otras, donde se produce una hiperfosforilación de TDP-43 y posterior formación de aglomerados inducida por la CDC7.



WO 2018/172587 A1

COMPUESTOS INHIBIDORES DE CDC-7 Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE
PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a una serie de derivados de purina sustituidas que son capaces de inhibir la actividad de la quinasa CDC7, por lo que resultan útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades neurológicas tales como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer o la demencia frontotemporal, donde se produce una hiperfosforilación de TDP-43 y posterior formación de aglomerados inducida por la CDC7.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

La hiperactividad de quinastas se produce en muchos tipos de enfermedades y particularmente en enfermedades neurodegenerativas y cáncer. La hiperfosforilación de la proteína TDP-43 induce la formación de agregados que se han detectado en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o con degeneración lobular frontotemporal. Se ha detectado que la quinasa CDC7 es responsable de la hiperfosforilación dual de la TDP-43 en las serinas 409/410 en ciertos modelos, por lo que la inhibición de esta CDC7 sería una estrategia interesante para desarrollar fármacos para enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o con degeneración lobular frontotemporal (Lianchko, N. F. et al., *Ann Neurol.* 2013 74(1): 39-52). Existen otras enfermedades neurológicas mediadas también por TDP-43, como la encefalopatía traumática crónica y el deterioro cognitivo asociado a la edad (Iverson GL, et al., *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Sep; 56: 276-293; Nag S, et al., *Neurology.* 2017 Feb 14; 88(7): 653-660; Wilson RS, et al., *JAMA Neurol.* 2013 Nov; 70(11): 1418-1424).

20

25

30

El documento US2013/0072506A1 describe derivados de purinas 6,8-disustituidas que son útiles para una serie de usos terapéuticos y cosméticos. Entre los posibles usos terapéuticos, se menciona el del tratamiento de la esclerosis múltiple o como fármacos antineurodegenerativos.

El documento WO2007/124288A1 describe una serie de compuestos con un núcleo estructural de indazol que tienen la habilidad de inhibir la CDC-7 y que son útiles para el tratamiento de una enfermedad en la que esta quinasa está implicada, como por ejemplo el cáncer.

5

En *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 211–215, Penning et al. describen un estudio sobre la interacción de compuestos derivados de azaindol con la CDC-7 y la posibilidad de usar estos compuestos en terapia contra el cáncer.

10 El documento US2011/015172A1 describe una familia de pirrolpirazinas que son inhibidores de quinasa como la CDC-7 y su uso para el tratamiento de enfermedades asociadas a esta quinasa como el cáncer.

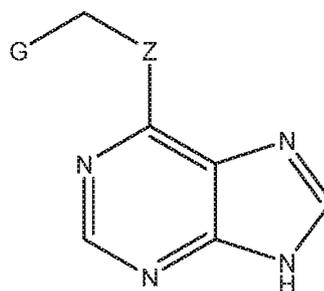
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

La presente invención proporciona una serie de compuestos derivados de purina que son inhibidores de CDC-7 y útiles como potenciales fármacos para enfermedades mediadas por proteinopatías de TDP-43, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y demencia frontotemporal.

20

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



(I)

25

donde:

G representa un grupo que se selecciona de entre arilo, heteroarilo o alquilo C₁-C₁₀, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre CF₃, alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, O-alquilo C₁-

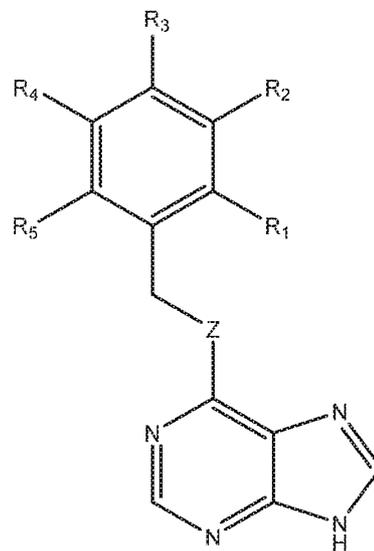
C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, u opcionalmente sustituido por dos sustituyentes formado un ciclo condensado al grupo G cuando es un arilo o un heteroarilo y

Z se selecciona de entre O ó S;

5

o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de patologías relacionadas con la proteína TDP-43, en particular con modificaciones post-traslacionales de TDP-43. Estos compuestos son inhibidores de CDC7 en la fosforilación de TDP-43.

En una realización preferida G es un grupo arilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre CF₃, alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, u opcionalmente sustituido por dos sustituyentes formado un ciclo condensado al grupo arilo, más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo que puede estar opcionalmente sustituido y el compuesto de fórmula (I) sería el compuesto de fórmula (II):



(II)

20

donde:

R₁ a R₅ se seleccionan independientemente cada uno de entre H, CF₃, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, O-alquilo C₁-C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆ o dos de los radicales R₁ a R₅ forman un ciclo condensado al fenilo; y

25

Z se selecciona de entre O ó S.

El término "arilo", se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos, sencillos o múltiples, que tienen entre 5 a 18 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como
5 pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, fluorenilo o antracilo. Preferiblemente el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes o por dos sustituyentes formando un ciclo condensado al arilo y se seleccionan independientemente entre
10 tales como CF₃, alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, y más preferiblemente entre CF₃, alquilo C₁-C₆, halógeno, CN y NO₂.

El término "heteroarilo" se refiere a un arilo, como se ha definido anteriormente, que
15 contiene al menos un átomo distinto de carbono, tales como S, N, ó O, formando parte del anillo aromático. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquiera de sus posiciones por uno o más sustituyentes o por dos sustituyentes formando un ciclo condensado al heteroarilo y se seleccionan independientemente entre tales como CF₃, alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆,
20 NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, y más preferiblemente entre CF₃, alquilo C₁-C₆, halógeno, CN y NO₂.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas saturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, por
25 ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono y más el grupo alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como CF₃, alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo
30 C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, y más preferiblemente entre CF₃, halógeno, CN y NO₂.

Por "halógeno" se entiende en la presente invención a un átomo de bromo, cloro, yodo o flúor, preferiblemente bromo, cloro o yodo.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula (II), R_1 a R_5 se seleccionan independientemente de entre H, CF_3 , halógeno, alquilo C_1 - C_6 , CN, NO_2 o dos de los radicales R_1 a R_5 forman un ciclo condensado al fenilo.

- 5 Más preferiblemente R_5 es H y aún más preferiblemente al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es Cl, Br, I, metilo, CF_3 , CN o NO_2 , más preferiblemente al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es Cl, Br, I, CF_3 , CN o NO_2 .

- Más preferiblemente R_5 es H y aún más preferiblemente dos de los radicales R_1 a R_4
10 forman un ciclo condensado al fenilo, más preferiblemente R_1 y R_2 forman un ciclo condensado al fenilo, aún más preferiblemente formando un naftilo.

En otra realización preferida, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son H.

- 15 En una realización más preferida el compuesto de fórmula (I) o (II) se selecciona de entre:

- 6-(benciltio)-9H-purina (1)
- 6-((Naftalen-1-ilmetil)tio)-9H-purina (2)
- 6-((3-(cianobencil)tio)-9H-purina (3)
- 20 - 6-((2-(trifluorometil)bencil)tio)-9H-purina (4)
- 6-((4-clorobencil)tio)-9H-purina (5)
- 6-((3-clorobencil)oxi)-9H-purina (6)
- 6-((3-(trifluorometil)bencil)tio)-9H-purina (7)
- 6-((3-clorobencil)tio)-9H-purina (8)
- 25 - 6-((3-iodobencil)tio)-9H-purina (9)
- 6-((3-nitrobencil)tio)-9H-purina (10)
- 6-((3-bromobencil)tio)-9H-purina (11)
- 6-((4-bromobencil)tio)-9H-purina (12) y
- 6-((2-bromobencil)tio)-9H-purina (13)
- 30 - 6-((2-clorobencil)tio)-9H-purina (14)
- 6-((3-metoxibencil)tio)-9H-purina (15)
- 2-(((9H-purin-6-il)tio)metil)benzoato de etilo (16)
- 6-((4-nitrobencil)tio)-9H-purina (17)
- 6-((4-acetamidobencil)tio)-9H-purina (18)
- 35 - 6-((4-cianobencil)tio)-9H-purina (19)
- 6-((bencil)oxi)-9H-purina (20)

- 6-((4-bromobencil)oxi)-9H-purina (21)
- 6-(4-(trifluorometil)benciltio)-9H-purina (22)
- 6-((4-(metiltio)bencil)tio)-9H-purina (23).

5 Preferiblemente la enfermedad relacionada con la proteína TDP-43 es una enfermedad neurológica o neurodegenerativa y se puede seleccionar fundamentalmente de entre esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer, también se puede seleccionar entre la encefalopatía traumática crónica y el deterioro cognitivo asociado a la edad. Preferiblemente la
10 enfermedad se selecciona entre esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo asociado a la edad, aún más preferiblemente la enfermedad es esclerosis lateral amiotrófica.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto, a partir de ahora compuesto
15 del segundo aspecto de la invención, que se selecciona de entre:

- 6-((Naftalen-1-ilmetil)tio)-9H-purina (2)
- 6-((3-(cianobencil)tio)-9H-purina (3)
- 6-((4-clorobencil)tio)-9H-purina (5)
- 6-((3-clorobencil)oxi)-9H-purina (6)
- 20 - 6-((3-(trifluorometil)bencil)tio)-9H-purina (7)
- 6-((3-clorobencil)tio)-9H-purina (8)
- 6-((3-iodobencil)tio)-9H-purina (9)
- 6-((3-nitrobencil)tio)-9H-purina (10) y
- 6-((2-bromobencil)tio)-9H-purina (13)
- 25 - 6-((2-clorobencil)tio)-9H-purina (14)
- 2-(((9H-purin-6-il)tio)metil)benzoato de etilo (16)
- 6-((4-acetamidobencil)tio)-9H-purina (18)
- 6-((4-cianobencil)tio)-9H-purina (19)
- 6-((4-bromobencil)oxi)-9H-purina (21)
- 30 - 6-((4-(metiltio)bencil)tio)-9H-purina (23).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto del segundo aspecto de la invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente puede comprender otro
35 principio activo.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de un compuesto del segundo aspecto de la invención para la fabricación de un medicamento.

5 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), (II) o por los compuestos del segundo aspecto de la invención, pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero
10 también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

15 Todos compuestos descritos en la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser
20 útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

25 Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), (II) o los compuestos del segundo aspecto de la presente invención, sus sales, solvatos o isómeros, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente
30 aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superior al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al

95% de compuesto de fórmula (I), (II) o los compuestos del segundo aspecto de la presente invención, o de sus sales, solvatos o isómeros.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del mismo, junto con un transportador o "carrier" farmacéuticamente aceptable, un excipiente o un vehículo, para la administración a un paciente.

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

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), preferiblemente de fórmula (II), o de una composición farmacéutica que lo comprende, donde la enfermedad neurológica o neurodegenerativa es una enfermedad relacionada con la proteína TDP-43 que se puede seleccionar fundamentalmente de entre esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo asociado a la edad y encefalopatía traumática crónica.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales o solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros

fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la
5 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), preferiblemente un compuesto de fórmula (II), o una sal o solvato del mismo.

En otra realización particular, dicha composición terapéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable.
10 La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral
15 (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

En una realización preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o
20 soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril
25 sulfato de sodio.

Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.
30

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.
35

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

- 5 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.
- 10 La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0,1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser
- 15 necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden

20 formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

El uso de los compuestos de la invención es compatible con su uso en protocolos en que los compuestos de la fórmula (I), o sus mezclas se usan por sí mismos o en

25 combinaciones con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la

30 invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1. Muestra la correlación lineal entre la permeabilidad descrita y la experimental de 10 compuestos comerciales empleando la metodología PAMPA.

FIG. 2. Muestra el efecto neuroprotector de los inhibidores de CDC7 (compuestos 1, 8, 9 y 13) en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y tratadas previamente con ácido etacrínico (AE, 20 μ M) durante 12 horas en presencia o ausencia de los inhibidores a 10 μ M. Los datos representan la media de cuatro experimentos diferentes \pm SEM (* p < 0.05).

FIG. 3. Muestra del efecto de los inhibidores de CDC7 (compuestos 1, 8, 9 y 13) en la fosforilación de TDP-43. Cuantificación y representación de los niveles de TDP-43 fosforilada mediante *western blot*.

EJEMPLOS

15

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

Ejemplo 1: síntesis de los nuevos compuestos de la invención.

20

Compuesto 1: 6-(benciltio)-9H-purina

Este compuesto está descrito en Pathak A.K. et al, *Journal of Medical Chemistry*, 2004, 47(1): 273-276.

25 Compuesto 2: 6-((Naftalen-1-ilmetil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K_2CO_3 (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona 1-(clorometil)naftaleno (311,4 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente.

30

Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el producto 2 en forma de sólido blanco (218,0 mg,

35

42 %). 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13,55 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19

(dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,2, 7,0$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6): δ 158,2 (1C), 151,2 (1C), 149,4 (1C), 143,0 (1C), 133,5 (1C), 133,0 (1C), 131,1 (1C), 130,1 (1C), 128,7 (1C), 128,2 (1C), 127,7 (1C), 126,4 (1C), 126,0 (1C), 125,5 (1C), 123,7 (1C), 29,5 (1C). HPLC: Pureza > 99%, t.r. = 4,33 min. MS (ES): m/z 293 [M+1]. P.f. 221 – 222 °C. Análisis elemental (C₁₆H₁₂N₄S) Calculado: C 65,73%, H 4,14%, N 19,16%, S 10,97%. Hallado: C 65,41%, H 4,07%, N 19,11%, S 10,99%.

10 **Compuesto 3: 6-((3-(cianobencil)tio)-9H-purina**

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K₂CO₃ (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona 3-(bromometil)benzonitrilo (345,6 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. No es necesario purificar mediante columna cromatográfica. De esta forma se obtiene el producto 3 en forma de sólido blanco (438,7 mg, 93 %). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 156,9 (1C), 151,4 (1C), 150,2 (1C), 143,5 (1C), 140,1 (1C), 134,0 (1C), 132,4 (1C), 130,9 (1C), 129,7 (2C), 118,6 (1C), 111,3 (1C), 30,7 (1C). MS (ES): m/z 268 [M+1]. P.f. 189 – 191 °C. Análisis elemental (C₁₃H₉N₅S) Calculado: C 58,41%, H 3,39%, N 26,20%, S 12,00%. Hallado: C 58,46%, H 3,47%, N 26,03%, S 11,84%.

Compuesto 4: 6-((2-(trifluorometil)bencil)tio)-9H-purina

Este compuesto está descrito en Kamper C. et al., *Mol Diversity*, 2012, 16(3):541-551.

30 **Compuesto 5: 6-((4-clorobencil)tio)-9H-purina**

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K₂CO₃ (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 4-clorobenceno (362,3 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La

fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el producto 5 en forma de sólido blanco (387,2 mg, 79 %). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,55 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 4,65 (s, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,8 (1C), 151,4 (1C), 149,4 (1C), 143,2 (1C), 137,2 (1C), 131,7 (1C), 130,8 (2C), 130,0 (1C), 128,4 (2C), 30,8 (1C). MS (ES): m/z 279 [M+3], 277 [M+1]. P.f. 198 – 200 °C. Análisis elemental (C₁₂H₉ClN₄S) Calculado: C 52,08%, H 3,28%, N 20,24%, S 11,59%. Hallado: C 52,19%, H 3,28%, N 20,27%, S 11,59%.

Compuesto 6: 6-((3-clorobencil)oxi)-9H-purina

Se disuelve 3-clorobencil alcohol (2766,2 mg, 19,40 mmoles) en NaOH (155,2 mg, 3,88 mmoles) y se calienta hasta la disolución del NaOH. Se enfría la disolución, se añade 6-cloro-9H-purina (300,0 mg, 1,94 mmoles) y se calienta a 100 °C durante 1 día. Se añade Et₂O (120 mL) y se extrae 2 veces con una disolución acuosa de NaOH 1% (70 mL). Se juntan las fases acuosas, se lava con tolueno y, después de eliminar el tolueno, se neutraliza con HCl 37% hasta pH 6-8. Se enfría la disolución en un baño de hielo y el precipitado obtenido se recoge por filtración. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el producto 6 en forma de sólido blanco (153,7 mg, 30 %). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,48 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 5,62 (s, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 158,4 (1C), 155,4 (1C), 151,2 (1C), 143,0 (1C), 139,0 (1C), 133,1 (1C), 130,4 (1C), 128,0 (1C), 127,9 (1C), 126,7 (1C), 118,0 (1C), 66,7 (1C). P.f. 197 – 199 °C. Análisis elemental (C₁₂H₉ClN₄O) Calculado: C 55,29%, H 3,48%, N 21,49%. Hallado: C 55,12%, H 3,51%, N 21,34%.

Compuesto 7: 6-((3-(trifluorometil)bencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptopurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K₂CO₃ (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (421,4 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se

seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el producto 7 en forma de sólido blanco (283,3 mg, 52 %). 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 2H), 4,74 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 157,2 (1C), 151,4 (1C), 150,2 (1C), 143,5 (1C), 139,8 (1C), 133,1 (1C), 129,5 (2C), 129,1 (c, $J = 31,4$ Hz, 1C), 125,5 (c, $J = 3,9$ Hz, 1C), 124,1 (m, 1C), 123,8 (c, $J = 3,9$ Hz, 1C), 30,9 (1C). MS (ES): m/z 311 [M+1]. P.f. 180 – 182 °C. Análisis elemental ($C_{13}H_9F_3N_4S$) Calculado: C 50,32%, H 2,92%, N 18,06%, S 10,33%.
10 Hallado: C 50,49%, H 3,03%, N 18,03%, S 10,32%.

Compuesto 8: 6-((3-Clorobencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K_2CO_3 (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 3-clorobencilo (362,3 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el producto 8 en forma de sólido blanco (233,1 mg, 48 %). 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13,56 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,54 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 4,66 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 157,3 (1C), 151,4 (1C), 149,5 (1C), 143,4 (1C), 140,8 (1C), 132,9 (1C), 130,3 (2C), 128,8 (1C), 127,7 (1C), 127,1 (1C), 30,9 (1C). MS (ES): m/z 279 [M+3], 277 [M+1]. P.f. 167 – 169 °C. Análisis elemental ($C_{12}H_9ClN_4S$) Calculado: C 52,08%, H 3,28%, N 20,24%, S 11,59%. Hallado: C 51,98%, H 3,28%, N 20,21%, S 11,58%.

30 Compuesto 9: 6-((3-Iodobencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K_2CO_3 (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 3-iodobencilo (523,5 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación durante 4 h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica
35

se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. No es necesario purificar mediante columna cromatográfica. De esta forma se obtiene el producto 9 en forma de sólido amarillo pálido (379,6 mg, 58 %). 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,56 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,61 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 157,3 (1C), 151,4 (1C), 149,8 (1C), 143,4 (1C), 140,8 (1C), 137,4 (1C), 135,8 (1C), 130,6 (1C), 129,8 (1C), 128,4 (1C), 94,7 (1C), 30,7 (1C). P.f. 185 – 187 °C. **Análisis elemental (C₁₂H₉N₄S)** Calculado: C 39,14%, H 2,46%, N 15,22%, S 8,71%.
10 Hallado: C 39,26%, H 2,53%, N 15,05%, S 8,58%.

Compuesto 10: 6-((3-nitrobencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K_2CO_3 (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación
15 durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 3-nitrobencilo (380,9 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación 3 h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. No es necesario purificar mediante
20 columna cromatográfica. De esta forma se obtiene el producto 10 en forma de sólido amarillo pálido (460,6 mg, 91 %). 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,58 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (ddd, $J = 8,4, 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,94 (dt, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 156,8 (1C), 151,4 (1C), 150,2 (1C), 147,7 (1C), 143,6 (1C), 140,9 (1C),
25 135,7 (1C), 129,9 (2C), 123,6 (1C), 122,0 (1C), 30,6 (1C). P.f. 193 – 195 °C. **Análisis elemental (C₁₂H₉N₅O₂S)** Calculado: C 50,17%, H 3,16%, N 24,38%, S 11,16%.
Hallado: C 50,07%, H 2,76%, N 24,15%, S 11,05%.

Compuesto 11: 6-((3-bromobencil)tio)-9H-purina

30 Este compuesto está descrito en Kamper C. et al., *Mol Diversity*, 2012, 16(3):541-551.

Compuesto 12: 6-((4-bromobencil)tio)-9H-purina

Este compuesto está descrito en Kamper C. et al., *Mol Diversity*, 2012, 16(3):541-551.

35 Compuesto 13: 6-((2-bromobencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300,0 mg, 1,76 mmoles) y K_2CO_3 (243,7 mg, 1,76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona el bromuro de 2-bromobencilo (440,6 mg, 1,76 mmoles) y se mantiene en agitación durante 4 h a temperatura ambiente. Se
5 evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. No es necesario purificar mediante columna cromatográfica. De esta forma se obtiene el producto 13 en forma de sólido blanco (462.3 mg, 82 %). 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13,58 (s, 1H),
10 8,76 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,66 (dt, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 2H), 7,33 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 157,7 (1C), 151,5 (1C), 149,4 (1C), 143,2 (1C), 136,8 (1C), 132,8 (1C), 131,5 (1C), 130,1 (1C), 129,6 (1C), 128,0 (1C), 124,2 (1C), 32,4 (1C). P.f. 209 – 211 °C. Análisis elemental ($C_{12}H_9BrN_4S$) Calculado: C 44,87%, H 2,82%, N 17,44%, S 9,98%.
15 Hallado: C 44,96%, H 2,83%, N 17,43%, S 9,97%.

Compuesto 14: 6-((2-Clorobencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300.0 mg, 1.76 mmoles) y K_2CO_3 (243.7 mg, 1.76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación
20 durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 2-clorobencilo (362.3 mg, 1.76 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se
25 purifica mediante columna cromatográfica empleando $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el compuesto 14 en forma de sólido blanco (235.5 mg, 48 %). 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.56 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 6.4$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 4.75 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 157.6 (1C), 151.4 (1C), 149.4 (1C),
30 143.3 (1C), 135.1 (1C), 133.4 (1C), 131.4 (1C), 130.5 (1C), 129.5 (1C), 129.3 (1C), 127.4 (1C), 29.7 (1C). MS (ES): m/z 279 [M+3], 277 [M+1]. P.f. 200 – 202 °C. Análisis elemental ($C_{12}H_9ClN_4S$) Calculado: C 52.08%, H 3.28%, N 20.24%, S 11.59%.
Hallado: C 52.12%, H 3.33%, N 20.08%, S 11.38%.

35 **Compuesto 15: 6-((3-metoxibencil)tio)-9H-purina**

Este compuesto está descrito en Patthack AK. et al., *J Med Chem*, 2004, 47(1):273-276.

Compuesto 16: 2-(((9H-Purin-6-il)tio)metil)benzoato de etilo

5 Se disuelven 6-mercaptopurina monohidrato (48.7 mg, 0.29 mmoles) y K_2CO_3 (39.5 mg, 0.29 mmoles) en DMF (4 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona 2-(clorometil)benzoato de etilo (56.8 mg, 0.29 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (50 mL). La
10 fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 50 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante recristalización en EtOH. De esta forma se obtiene el compuesto 16 en forma de sólido blanco (22.0 mg, 24 1H -RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H),
15 7.52 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 166.6 (1C), 158.3 (1C), 151.3 (1C), 149.3 (1C), 143.0 (1C), 139.4 (1C), 132.3 (1C), 131.4 (1C), 130.4 (1C), 130.0 (1C), 129.5 (1C), 127.6 (1C), 61.0 (1C), 30.0 (1C), 14.0 (1C). P.f. 145 – 147 °C. Análisis elemental ($C_{15}H_{14}N_4O_2S$) Calculado: C 57.31%, H 4.49%, N 17.82%, S 10.20%. Hallado: C 56.91%, H 4.72%, N 17.19%, S 9.84%.

Compuesto 17: 6-((4-nitrobencil)tio)-9H-purina

Este compuesto está descrito en Tromp R. et al., *J Med Chem*, 2004, 47(22):5441-5450.

25

Compuesto 18: 6-((4-Acetamidobencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptopurina monohidrato (300.0 mg, 1.76 mmoles) y K_2CO_3 (243.7 mg, 1.76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona cloruro de 4-acetamidobencilo (323.8 mg, 1.76 mmoles) y se mantiene en agitación durante 3 h y 30 min a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La
30 fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el compuesto 18 en forma de sólido amarillo pálido
35 (207.2 mg, 39 %). 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 13.53 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.73 (s,

1H), 8.44 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.01 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 168.2 (1C), 158.4 (1C), 151.4 (1C), 149.3 (1C), 143.0 (1C), 138.4 (1C), 132.1 (1C), 130.1 (1C), 129.4 (2C), 119.0 (2C), 31.4 (1C), 24.0 (1C). HPLC: Pureza > 99%, t.r. = 5.25 min. MS (ES): m/z 300 [M+1]. P.f. 223 -
5 225 °C. Análisis elemental (C₁₄H₁₃N₅OS) Calculado: C 56.17%, H 4.38%, N 23.40%, S 10.71%. Hallado: C 55.54%, H 4.51%, N 22.67%, S 10.27%.

Compuesto 19: 6-((4-Cianobencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptapurina monohidrato (300.0 mg, 1.76 mmoles) y K₂CO₃ (243.7
10 mg, 1.76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 4-cianobencilo (345.6 mg, 1.76 mmoles) y se mantiene en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se
15 seca sobre Mg₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el compuesto 19 en forma de sólido blanco (358.7 mg, 76 %). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz,
20 DMSO- d_6): δ 157.2 (1C), 151.4 (1C), 149.9 (1C), 144.3 (1C), 143.5 (1C), 132.4 (2C), 130.0 (2C), 129.6 (1C), 118.8 (1C), 109.8 (1C), 31.1 (1C). P.f. 228 – 230 °C. Análisis elemental (C₁₃H₉N₅S) Calculado: C 58.41%, H 3.39%, N 26.20%, S 11.99%. Hallado: C 58.30%, H 3.43%, N 26.10%, S 11.87%.

25 Compuesto 20: 6-((bencil)oxi)-9H-purina

Este compuesto está descrito en Wanner MJ. et al., *J Med Chem*, 2004, 47(27):6875-6883.

Compuesto 21: 6-((4-Bromobencil)oxi)-9H-purina

30 Se disuelven 4-bromobencil alcohol (1815.1 mg, 9.70 mmoles) y NaOH (155.2 mg, 3.88 mmoles) en un poco de MeOH (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación hasta la disolución del NaOH. Se adiciona 6-cloro-9H-purina (300.0 mg, 1.94 mmoles) y se calienta a (90 °C) durante 2 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x
35 50 mL) añadiendo un poco de NaCl. A continuación, se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro,

se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el compuesto 21 en forma de sólido beis (107.2 mg, 18 %). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 158.5 (1C), 155.3 (1C), 151.2 (1C), 143.0 (1C), 136.0 (1C), 131.4 (2C), 130.4 (2C), 121.3 (1C), 118.1 (1C), 66.8 (1C). P.f. °C. Análisis elemental (C₁₂H₉BrN₄O) Calculado: C 47.24%, H 2.97%, N 18.36%. Hallado: C 47.06%, H 2.98%, N 18.31%.

10 **Compuesto 22: 6-(4-(trifluorometil)benciltio)-9H-purina**

Este compuesto está descrito en Kamper C. et al., *Mol Diver*, 2012, 16(3):541-551.

Compuesto 23: 6-((4-(Metiltio)bencil)tio)-9H-purina

Se disuelven 6-mercaptopurina monohidrato (300.0 mg, 1.76 mmoles) y K₂CO₃ (243.7 mg, 1.76 mmoles) en DMF (25 mL). Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se adiciona bromuro de 4-(metiltio)bencilo (382.8 mg, 1.76 mmoles) y se mantiene en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade AcOEt (100 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (3 x 100 mL) añadiendo un poco de NaCl. Se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El crudo se purifica mediante columna cromatográfica empleando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) como eluyente. De esta forma se obtiene el compuesto 24 en forma de sólido blanco (158.0 mg, 31 %). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 158.2 (1C), 151.4 (1C), 149.3 (1C), 143.0 (1C), 136.9 (1C), 134.5 (1C), 130.1 (1C), 129.6 (2C), 126.0 (2C), 31.2 (1C), 14.7 (1C). MS (ES): *m/z* 289 [M+1]. P.f. 203 – 205 °C. Análisis elemental (C₁₃H₁₂N₄S₂) Calculado: C 54.14%, H 4.19%, N 19.43%, S 22.24%. Hallado: C 53.96%, H 4.15%, N 19.34%, S 22.19%.

30 **Ejemplo 2: Medida de la inhibición de CDC7 (tecnología ADP-Glo™)**

El método utilizado es un ensayo de inhibición enzimática no radiactivo utilizando CDC7 recombinante humana. Éste se basa en la cuantificación luminométrica de la inhibición utilizando el Kit de Quinasa ADP-Glo™. En este ensayo la señal luminiscente se correlaciona positivamente con la cantidad de adenosin difosfato (ADP) y la actividad de la quinasa. Todos los compuestos se evaluaron a una

concentración fija de 10 μ M. Para aquellos compuestos con un porcentaje de inhibición mayor del 50%, se lleva a cabo un estudio dosis-respuesta determinándose su valor de CI_{50} (concentración de compuesto capaz de inhibir al 50% la función de CDC7).

5

Los estudios de inhibición enzimática de CDC7 se llevaron a cabo utilizando el kit de promega: ADP-Glo™ *Kinase Assay* + CDC7/DBF4 *Kinase Enzyme System* (nº de catálogo V5089). El ATP y otros reactivos se compraron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Los ensayos fueron realizados en una solución tampón utilizando placas de 96 pocillos. El compuesto a ensayar (5 μ L, 40 μ M disuelto en DMSO 4 %) se añadió a cada pocillo seguido de la enzima (5 μ L, 25 ng/pocillo), ATP (5 μ L, concentración final en el pocillo 10 μ M) y PDKtidE (5 μ L, 4 μ g/pocillo). A continuación, se dejó incubar durante 60 min a temperatura ambiente y se añadió el reactivo ADP-Glo™ (20 μ L) dejándose incubar nuevamente durante 40 min a temperatura ambiente. Tras la incubación, se añadió el agente de detección de quinasa (40 μ L) y se dejó incubar durante 30 min a temperatura ambiente. Por último, se midió la luminiscencia (tiempo de integración de 0,5 – 1 seg) usando un polarímetro POLARstar *Optima multimode reader*. Las actividades de inhibición se calcularon en función de la actividad máxima, medida en ausencia de inhibidor. Los valores de inhibición determinados para los compuestos preparados se encuentran recogidos en la tabla 1.

10
15
20

Ejemplo 3: Medida de la inhibición de CDC7 (tecnología LanthaScreen)

El ensayo de inhibición de quinasa LanthaScreen Eu utiliza un marcador de Alexa Fluor™ que se une a una quinasa y se detecta mediante la adición de un anticuerpo marcado con Eu. La unión del marcador y el anticuerpo a la quinasa da como resultado un alto grado de FRET, mientras que el desplazamiento del marcador por un inhibidor resulta en una pérdida de FRET. A diferencia de otros muchos ensayos de actividad quinasa, este es un ensayo de simple mezcla y lectura, sin etapas de desarrollo. Este método de ensayo ha sido desarrollado por "Life Technologies" e identifican inhibidores de quinasa ATP competitivos, haciéndolos adecuados para la detección de cualquier compuesto que se una al sitio del ATP.

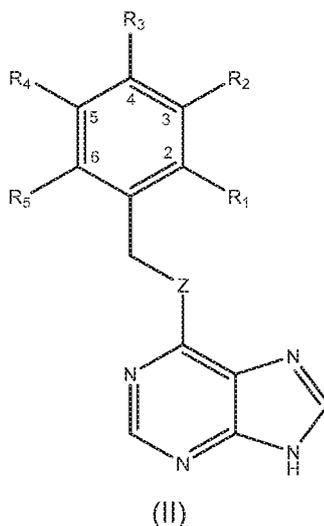
25
30

Los compuestos se evalúan en 1% DMSO (final) en el pocillo. Se ha utilizado una mezcla de CDC7/DBF4 recombinante humana (0,5 nM), anticuerpo Eu-antiGST (2 nM) y marcador AlexaFluor (1nM) en un buffer de 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35,

35

10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA. En placas blancas de 384 pocillos, de bajo volumen, codificadas (Greiner cat. #784207), se añaden 160 nL (100 x compuesto en 100% DMSO), 3,84 μL (buffer con CDC7/DBF4), 8,0 μL (anticuerpo), 4,0 μL (marcador). Se agita 30 s y se incuba a temperatura ambiente durante 60 min. A continuación se mide la fluorescencia en el lector de placas y se analizan los datos (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de inhibición en CDC7 de los compuestos de fórmula (II):



10

Comp.	R ₁ a R ₅	Z	CDC7 ADP-Glo™ Cl ₅₀ (μM)	CDC7 Lantha™ Cl ₅₀ (μM)
1	H	S	6,74 ± 0,35	0,125
2	2,3-[(CH) ₄]	S	11,22 ± 0,84	0,347
3	3-CN	S	8,38 ± 0,27	0,335
4	2-CF ₃	S	9,73 ± 1,03	0,245
5	4-Cl	S	8,46 ± 1,05	0,184
6	3-Cl	O	8,98 ± 0,21	0,194
7	3-CF ₃	S	6,90 ± 0,83	0,320
8	3-Cl	S	5,21 ± 0,38	0,172
9	3-I	S	3,34 ± 0,27	0,086

10	3-NO ₂	S	6,54 ± 0,32	0,189
11	3-Br	S	5,29 ± 0,71	0,138
12	4-Br	S	9,14 ± 0,79	0,438
13	2-Br	S	6,24 ± 0,99	0,275
14	2-Cl	S		0,092
15	3-OMe	S		0,239
16	2-CO ₂ Et	S		2,790
17	4-NO ₂	S		0,127
18	4-NHCOMe	S		0,474
19	4-CN	S		0,288
20	H	O		0,167
21	4-Br	O		0,909
22	4-CF ₃	S		0,367
23	4-SCH ₃	S		0,146

Ejemplo 3: Predicción del paso de barrera hematoencefálica

- 5 Un requisito imprescindible que deben cumplir los fármacos destinados al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas es la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) ya que, en caso contrario, no podrían actuar sobre la diana de interés. Por tanto, para los compuestos no permeables o situados en la zona de incertidumbre, podría ser necesario que fueran vehiculizados adecuadamente un su
- 10 formulación farmacéutica mediante métodos conocidos por un experto en la materia como por ejemplo mediante encapsulación. Esta capacidad puede predecirse *in vitro* utilizando un método conocido con las siglas PAMPA (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) descrito por Di y colaboradores (Di, L.; Kerns, E. H.; Fan, K.; McConnell, O. J.; Carter, G. T. *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38 (3), 223-232) y que

posteriormente ha sido puesto a punto en nuestro grupo de investigación. Dicho método permite predecir la permeabilidad efectiva a través de membranas artificiales mediante un proceso de difusión pasiva.

- 5 En primer lugar, es preciso validar el método, para lo cual se utilizan 10 compuestos comerciales cuya capacidad de penetración en el sistema nervioso central (SNC) es conocida que se especificarán a continuación, obteniéndose en este caso una buena correlación lineal entre los valores de permeabilidad (Pe) experimentales y los descritos (FIG. 1). Esta recta de correlación obtenida siguiendo el patrón descrito en la
- 10 bibliografía permite establecer los límites para predecir si un compuesto puede atravesar o no la barrera hematoencefálica. Así, se considera que un compuesto es permeable a la BHE (SNC+) si presenta una permeabilidad $> 4,48 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$.

Para el procedimiento, se tomaron entre 3-5 mg de cafeína, desipramina, enoxacino, 15 hidrocortisona, ofloxacino, piroxicam y testosterona, 12 mg de promazina y 25 mg de atenolol y verapamilo, y se disolvieron en EtOH (1000 μL). Se tomaron 100 μL de estas disoluciones y se añadieron EtOH (1400 μL) y tampón fosfato (PBS) pH = 7,4 (3500 μL) con el fin de alcanzar una concentración final de EtOH del 30% v/v en disolución. Por último, se filtraron las disoluciones.

20

Por otro lado, se añadió una disolución de PBS/EtOH (70:30) a cada pocillo de la placa aceptora (180 μL). La placa donadora fue impregnada con una disolución de lípido de cerebro porcino (4 μL) disuelto en dodecano (20 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). Una vez transcurridos 5 min, se añadió disolución de cada compuesto sobre esta placa (180 μL).

25

De los compuestos 1 a 10 evaluados, se tomaron entre 1-2 mg y se disolvieron en EtOH (1500 μL) y tampón fosfato (PBS) pH = 7,4 (3500 μL), se filtraron y se añadieron a la placa donadora. Con estas disoluciones, se determinan las longitudes de onda a las cuales absorben los compuestos y se miden los niveles de absorbancia inicial a

30 estas longitudes de onda empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada de dos a cinco longitudes de onda, en tres pocillos y en dos experimentos independientes.

A continuación, la placa donadora se depositó sobre la aceptora formando una especie

35 de "sándwich" y se dejaron incubar durante 2 h y 30 min a 25 °C. De esta forma, los

compuestos irán pasando de la placa donadora a la placa aceptora a través del lípido de cerebro porcino mediante difusión pasiva. Transcurrido ese tiempo, se retira cuidadosamente la placa donadora y se determinan la concentración y absorbancia final tanto de los compuestos comerciales como de los sintetizados. Los resultados obtenidos se expresan como la media de las medidas [desviación estándar (SD)] de los distintos experimentos realizados y se encuentran recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Valores de permeabilidad ($Pe \cdot 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$) en el experimento PAMPA-BHE y predicción de la penetración en el sistema nervioso central (SNC) de los compuestos de fórmula (II) como se describen también en la tabla 1:

Comp.	R ₁ a R ₅	Z	Pe (10 ⁻⁶ cm s ⁻¹)	PAMPA predicción
1	H	S	6,2 ± 1,1	SNC+
2	2,3-[(CH) ₄]	S	13,2 ± 2,0	SNC+
3	3-CN	S	2,3 ± 0,2	SNC+/-
4	2-CF ₃	S	17,5 ± 0,9	SNC+
5	4-Cl	S	12,2 ± 1,2	SNC+
6	3-Cl	O	7,2 ± 0,6	SNC+
7	3-CF ₃	S	16,3 ± 0,6	SNC+
8	3-Cl	S	15,1 ± 0,6	SNC+
9	3-I	S	13,8 ± 2,5	SNC+
10	3-NO ₂	S	3,9 ± 0,4	SNC+/-
12	4-Br	S	11,5 ± 0,7	SNC+
13	2-Br	S	13,1 ± 0,1	SNC+
14	2-Cl	S	18,1 ± 1,2	SNC+
15	3-OMe	S	5,3 ± 0,8	SNC+
16	2-CO ₂ Et	S	9,7 ± 1,4	SNC+

17	4-NO ₂	S	5,5 ± 1,3	SNC+
19	4-CN	S	2 ± 0,7	SNC+/-
20	H	O	2,9 ± 0,9	SNC+/-
21	4-Br	O	14 ± 1,4	SNC+
22	4-CF ₃	-	13,5 ± 1,6	SNC+
23	4-SCH ₃	-	17,8 ± 0,7	SNC+

Ejemplo 4: Efecto neuroprotector de los inhibidores de CDC7 frente al ácido etacrínico

5 La línea celular de neuroblastoma humana SH-SY5Y, se cultivó a 37°C con un 5% de CO₂ en medio DMEN (Dulbecco's Modified Eagle Medium) enriquecido con L-glutamina (2mM), 1% de aminoácidos no esenciales, 1% de Penicilina/Estreptomina y un 10% de suero fetal bobino. En el estado de semiconfluencia, las células fueron tratadas con los inhibidores de CDC7 (compuestos 1 y 8) a diferentes concentraciones durante 1,30 horas *post*-adición del agente causante de la fosforilación de TPD-43; ácido etacrínico (20 µM) (Sigma). A las 24 horas se evaluó la viabilidad celular con MTT ([3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) siguiendo un procedimiento descrito (Denizot F, Lang R. *J Immunol Methods*. 1987; 89:271-7) y los niveles de TDP-43 fosforilada mediante western blot (FIG. 2).

15

Ejemplo 5: Efecto de los inhibidores de CDC 7 en la fosforilación de TDP-43

Para evaluar los niveles de TDP-43 fosforilada en presencia de los inhibidores de CDC7 (compuestos 1 y 8), las células tras 24 h de incubación con el ácido etacrínico, fueron lavadas con PBS y posteriormente lisadas en frío con tampón de lisis (50mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 50 mM NaF, 1% Nonidet P-40 y Proteasa e inhibidores de fosfatasa (Roche)). Los extractos celulares recogidos se centrifugaron durante 10 minutos a 4.000 rpm. La cuantificación de proteínas se realizó con el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Thermo Scientific). 10 µg de proteína se cargaron en el gel de poli-acrilamida con SDS y posteriormente se transfirieron a una membrana de fluoruro de poli-vinilideno (PVDF) (Millipore). La membrana fue bloqueada con albumina de suero bovino al 5% (Sigma), e incubada durante 12 horas con las siguientes

20

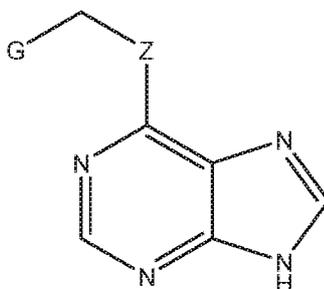
25

concentraciones de anticuerpos primarios (anti-fosfo(S409/410)-TDP-43 humana (1:500) (22309-1AP, Proteintech); α -tubulina (1:1.000) (sc-23948, Santa Cruz Biotechnologies). La amplificación de la señal se llevó a cabo con anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rábano, correspondientes a la especie
5 utilizada en el anticuerpo primario (Bio-Rad). La densidad de las bandas se cuantificó con el programa Image J (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA). La FIG. 3 muestra que el tratamiento de las células con los inhibidores de CDC7 (compuestos de la invención 1 y 8) permitió reducir la fosforilación de TDP-43.

10

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I)



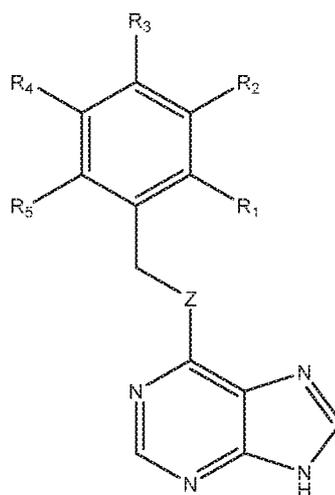
5

(I)

donde:

- G representa un grupo que se selecciona de entre arilo, heteroarilo o alquilo C₁-C₁₀, cualquiera de ellos opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre CF₃, alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, u
10 opcionalmente sustituido por dos sustituyentes formando un ciclo condensado al grupo G cuando es un arilo o heteroarilo, y
Z se selecciona de entre O o S;
o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables
15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de patologías relacionadas con la proteína TDP-43.

2. Uso según la reivindicación 1, donde G es un grupo arilo, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre CF₃, alquilo C₁-C₆, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, O-alquilo C₁-C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, u opcionalmente sustituido por dos sustituyentes formando un ciclo condensado al arilo.
20
3. Uso según la cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde G es un grupo fenilo y el compuesto es de fórmula (II):
25



(II)

- 5 donde R₁ a R₅ se seleccionan independientemente de entre H, CF₃, S-alquilo C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₆, CN, O-alquilo C₁-C₆, NO₂, COO-alquilo C₁-C₆, NHCO-alquilo C₁-C₆, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₆, o dos de los radicales R₁ a R₅ forman un ciclo condensado al fenilo; y
Z se describe en la reivindicación 1.
4. Uso según la reivindicación 3, donde R₁ a R₅ se seleccionan independientemente
10 de entre H, CF₃, halógeno, alquilo C₁-C₆, CN y NO₂ o dos de los radicales R₁ a R₅ forman un ciclo condensado al fenilo.
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, donde R₅ es H.
- 15 6. Uso según la reivindicación 4, donde al menos uno de R₁, R₂, R₃ o R₄ es Cl, Br o I y R₅ es H.
7. Uso según la reivindicación 4, donde al menos uno de R₁, R₂, R₃ o R₄ es metilo, CF₃, CN o NO₂ y R₅ es H.
20
8. Uso según la reivindicación 4, donde dos de los radicales R₁ a R₄ forman un ciclo condensado al fenilo y R₅ es H.
9. Uso según la reivindicación 8, donde R₁ y R₂ forman un ciclo condensado al fenilo.
25
10. Uso según la reivindicación 4, donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son H.

11. Uso según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de entre:
- 6-(benciltio)-9*H*-purina
 - 6-((naftalen-1-ilmetil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-(cianobencil)tio)-9*H*-purina
 - 5 - 6-((2-(trifluorometil)bencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((4-clorobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-clorobencil)oxi)-9*H*-purina
 - 6-((3-(trifluorometil)bencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-clorobencil)tio)-9*H*-purina
 - 10 - 6-((3-iodobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-nitrobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-bromobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((4-bromobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((2-bromobencil)tio)-9*H*-purina
 - 15 - 6-((2-clorobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-metoxibencil)tio)-9*H*-purina
 - 2-(((9*H*-purin-6-il)tio)metil)benzoato de etilo
 - 6-((4-nitrobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((4-acetamidobencil)tio)-9*H*-purina
 - 20 - 6-((4-cianobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((bencil)oxi)-9*H*-purina
 - 6-((4-bromobencil)oxi)-9*H*-purina
 - 6-(4-(trifluorometil)bencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((4-(metiltio)bencil)tio)-9*H*-purina.
- 25
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la enfermedad relacionada con la proteína TDP-43 es una enfermedad neurológica.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la enfermedad
- 30 relacionada con la proteína TDP-43 es una enfermedad neurológica que se selecciona de entre esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo asociado a la edad y encefalopatía traumática crónica.

14. Uso según la reivindicación 13, donde la enfermedad se selecciona de entre esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer.
- 5 15. Compuesto que se selecciona de entre:
- 6-((Naftalen-1-ilmetil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-(cianobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((4-clorobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-clorobencil)oxi)-9*H*-purina
 - 10 - 6-((3-(trifluorometil)bencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-clorobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-iodobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((3-nitrobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((2-bromobencil)tio)-9*H*-purina
 - 15 - 6-((2-clorobencil)tio)-9*H*-purina
 - 2-(((9*H*-purin-6-il)tio)metil)benzoato de etilo
 - 6-((4-acetamidobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((4-cianobencil)tio)-9*H*-purina
 - 6-((4-bromobencil)oxi)-9*H*-purina
 - 20 - 6-((4-(metiltio)bencil)tio)-9*H*-purina.
16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según se describe en la reivindicación 15 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. Uso de un compuesto según se describe en la reivindicación 15 para la fabricación de un medicamento.

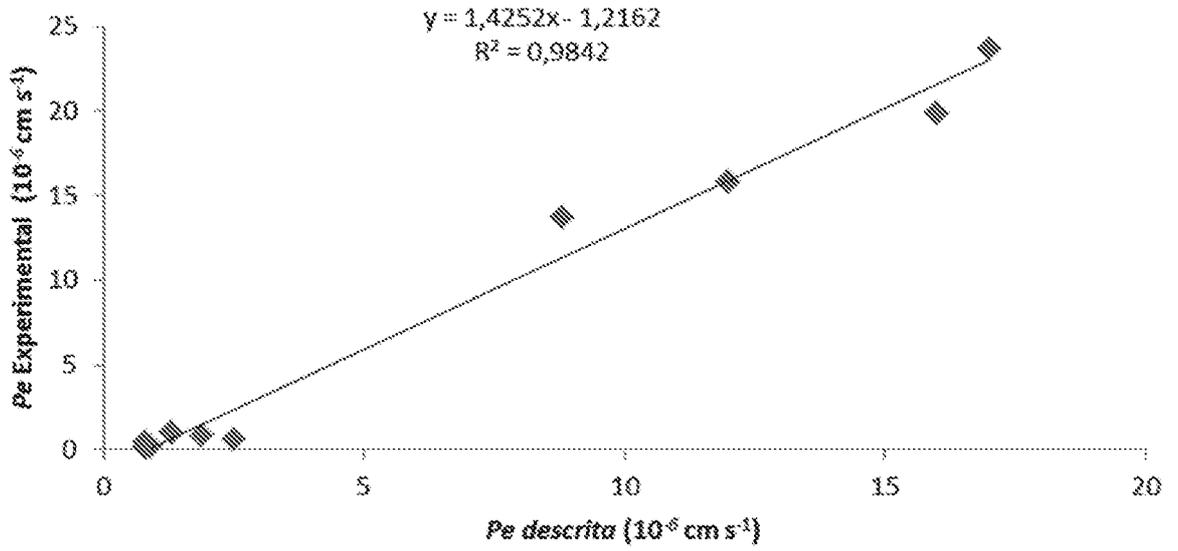


FIG. 1

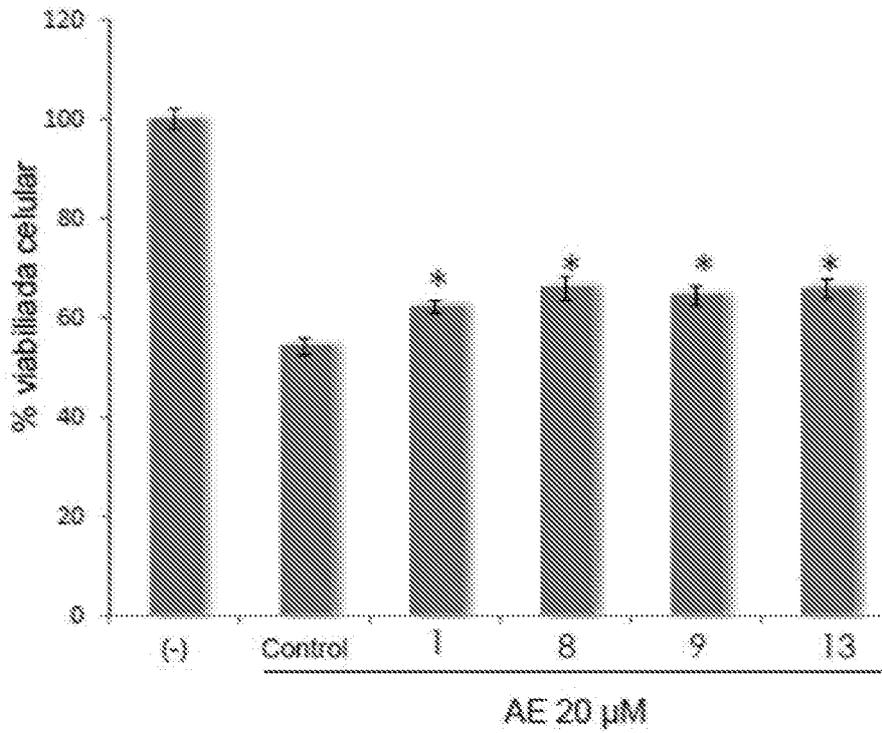


FIG. 2

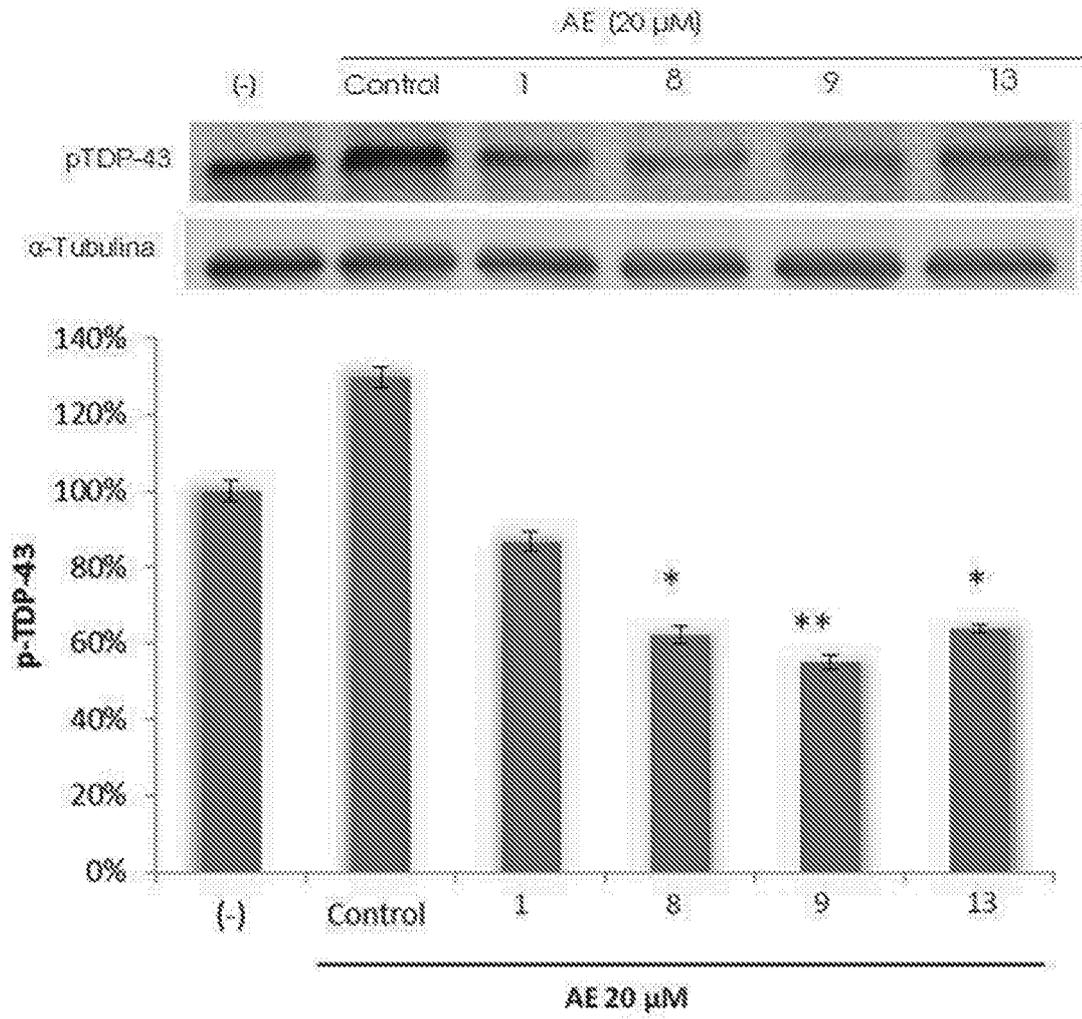


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2018/070215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1444982 A1 (MERCKLE GMBH) 11.08.2004, paragraphs [0001], [0025], [0040]-[0041], [0053], [0065], [0066].	1-17
X	US 3232937 A (HITCHINGS, G.H. et al.) 01.02.1966, column 1, lines 15-49; column 2, table 1; example 1; claims.	15-17
X	TRATTNIG, S.M. et al. "Discovery of a Novel Allosteric Modulator of 5-HT ₃ Receptors: Inhibition and Potentiation of Cys-loop Receptor Signaling through a Conserved Transmembrane Intersubunit Site". The Journal of Biological Chemistry 2012, Volume 287, Number 30, pages 25241-25254. [Available online 15.05.2012] [Retrieved on 16.07.2018]. ISSN: 0021-9258. DOI: 10.1074/jbc.M112.360370. See page 25241, column 2, paragraph 1; page 25244, results; page 25245, figure 1.	15-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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 documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
24/07/2018

Date of mailing of the international search report
(30/07/2018)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
G. Esteban García

Telephone No. 91 3495425

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070215

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SKIPPER, H.E. et al. "Structure-Activity Relationships and Cross-Resistance Observed on Evaluation of a Series of Purine Analogs against Experimental Neoplasms". Cancer Research 1959, Volume 19, pages 425-437. ISSN: 0008-5472. See page 426, column 1, paragraph 3; page 429, table 2.	15-17
X	LEWIS, L.R. et al. "The Preparation and Antitumor Activity of Certain Derivatives of 6-Mercaptopurine". Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry 1962, Volume 5, pages 607-617. ISSN: 0095-9065. DOI: 10.1021/jm01238a018. See page 607, abstract; page 611, table 3.	15-17
X	WAGNER, G. et al. "Immunosuppressive antigen conjugate. Part 19. Synthesis of 6-mercaptopurine protein conjugates by means of imido ester coupling". Pharmazie 1977, Volume 32, Number 12, pages 748-750. [abstract and figures]. Retrieved from: Chemischer Informationsdienst 1978, Volume 9, Number 22, Abstract 306. [Retrieved on 17.07.2018]. See compound III.	15
A	LIACHKO, N.F. et al. "CDC7 inhibition blocks pathological TDP-43 phosphorylation and neurodegeneration". ANNALS of Neurology 2013, Volume 74, Number 1, pages 39-52. [Available online 19.02.2013]. ISSN (online): 1531-8249. DOI: 10.1002/ana.23870. [Retrieved on 17.07.2018]. See page 39, abstract.	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070215

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP1444982 A1	11.08.2004	NONE	
----- US3232937 A -----	----- 01.02.1966 -----	----- NONE -----	----- -----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070215

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D473/30 (2006.01)

C07D473/38 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2018/070215

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07D, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, PUBMED, GOOGLESCHOLAR

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	EP 1444982 A1 (MERCKLE GMBH) 11.08.2004, párrafos [0001], [0025], [0040]-[0041], [0053], [0065], [0066].	1-17
X	US 3232937 A (HITCHINGS, G.H. et al.) 01.02.1966, columna 1, líneas 15-49; columna 2, tabla 1; ejemplo 1; reivindicaciones.	15-17
X	TRATTNIG, S.M. et al. "Discovery of a Novel Allosteric Modulator of 5-HT ₃ Receptors: Inhibition and Potentiation of Cys-loop Receptor Signaling through a Conserved Transmembrane Intersubunit Site". The Journal of Biological Chemistry 2012, Volumen 287, Número 30, páginas 25241-25254. [Disponible en línea el 15.05.2012] [Recuperado el 16.07.2018]. ISSN: 0021-9258. DOI: 10.1074/jbc.M112.360370. Ver página 25241, columna 2, párrafo 1; página 25244, resultados; página 25245, figura 1.	15-17

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
24/07/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
30 de julio de 2018 (30/07/2018)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
G. Esteban García
Nº de teléfono 91 3495425

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2018/070215

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	<p>SKIPPER, H.E. et al. "Structure-Activity Relationships and Cross-Resistance Observed on Evaluation of a Series of Purine Analogs against Experimental Neoplasms". <i>Cancer Research</i> 1959, Volumen 19, páginas 425-437. ISSN: 0008-5472. Ver página 426, columna 1, párrafo 3; página 429, tabla 2.</p>	15-17
X	<p>LEWIS, L.R. et al. "The Preparation and Antitumor Activity of Certain Derivatives of 6-Mercaptopurine". <i>Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry</i> 1962, Volumen 5, páginas 607-617. ISSN: 0095-9065. DOI: 10.1021/jm01238a018. Ver página 607, resumen; página 611, tabla 3.</p>	15-17
X	<p>WAGNER, G. et al. "Immunosuppressive antigen conjugate. Part 19. Synthesis of 6-mercaptopurine protein conjugates by means of imido ester coupling". <i>Pharmazie</i> 1977, Volumen 32, Número 12, páginas 748-750. [resumen y figuras]. Recuperado de: <i>Chemischer Informationsdienst</i> 1978, Volumen 9, Número 22, Resumen 306. [Recuperado el 17.07.2018]. Ver compuesto III.</p>	15
A	<p>LIACHKO, N.F. et al. "CDC7 inhibition blocks pathological TDP-43 phosphorylation and neurodegeneration". <i>ANNALS of Neurology</i> 2013, Volumen 74, Número 1, páginas 39-52. [Disponible en línea el 19.02.2013]. ISSN (en línea): 1531-8249. DOI: 10.1002/ana.23870. [Recuperado el 17.07.2018]. Ver página 39, resumen.</p>	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2018/070215

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP1444982 A1	11.08.2004	NINGUNO	
----- US3232937 A	----- 01.02.1966	----- NINGUNO	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07D473/30 (2006.01)

C07D473/38 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)