

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 919 024**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

C07D 291/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2015 PCT/US2015/015513**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123365**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2015 E 15748579 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022 EP 3104706**

54 Título: **Composiciones y procedimientos que utilizan las mismas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y mitocondriales**

30 Prioridad:

11.02.2014 US 201461938691 P

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

21.07.2022

73 Titular/es:

**MITOKININ, INC. (100.0%)
953 Indiana Street
San Francisco, CA 94107, US**

72 Inventor/es:

**DE ROULET, DANIEL y
DEVITA, ROBERT**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 919 024 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos que utilizan las mismas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y mitocondriales

Campo de la divulgación

5 La presente divulgación está dirigida, en parte, a compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para modular la actividad de PINK1 y/o procedimientos para tratar y/o prevenir la enfermedad de Parkinson y/o enfermedades mitocondriales. Cualquier referencia a procedimientos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico)

Antecedentes de la divulgación

15 Los estudios han correlacionado la función mitocondrial con la enfermedad de la cardiomiopatía y para la salud y supervivencia de las neuronas. En concreto, se ha demostrado que un control de calidad mitocondrial aberrante es un factor importante en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas y la cardiomiopatía.^{1,2} La quinasa 1 (PINK1) Inducida por PTEN quinasa mitocondrial desempeña un papel importante en los procesos de control de calidad mitocondrial al responder al daño a nivel de las mitocondrias individuales. La vía PINK1 también se ha relacionado con la inducción de la biogénesis mitocondrial y, de forma crítica, con la reducción de la apoptosis inducida por las mitocondrias.^{3,4,11}

20 La Enfermedad de Parkinson (PD) es uno de los desórdenes neurodegenerativos más comunes, sin embargo no hay terapias modificadoras de la enfermedad actualmente aprobadas para tratar la PD. Tanto los factores ambientales como los genéticos conducen a la apoptosis progresiva de las neuronas dopaminérgicas, a la disminución de los niveles de dopamina y, finalmente, a la PD. La actividad de la quinasa PINK1 parece mediar su actividad neuroprotectora. La regulación del movimiento, la distribución y la eliminación de las mitocondrias es una parte clave de la respuesta al estrés oxidativo neuronal. Se ha demostrado que las alteraciones de estas vías reguladoras contribuyen a las enfermedades neurodegenerativas crónicas.^{1,2}

25 La miocardiopatía se refiere a una enfermedad del tejido muscular cardíaco, y se estima que la miocardiopatía representa el 5-10 % de los 5-6 millones de pacientes ya diagnosticados con insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos. Basándose en la etiología y la fisiopatología, la Organización Mundial de la Salud creó una clasificación de los tipos de miocardiopatía que incluye la miocardiopatía dilatada, la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía restrictiva, la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y la miocardiopatía no clasificada.⁵ La actividad de la quinasa PINK1 parece mediar su actividad cardioprotectora. La regulación del movimiento, la distribución y la eliminación de las mitocondrias forma parte de la respuesta al estrés oxidativo de las células cardíacas. Se ha demostrado que las alteraciones de estas vías reguladoras contribuyen a la cardiomiopatía.^{1,2}

35 Las patologías neuronales son con frecuencia el resultado de mitocondrias disfuncionales, y el síndrome de Leigh (LS, también conocido como enfermedad de Leigh o enfermedad Leigh) es un fenotipo clínico común.¹ El LS, o encefalopatía necrotizante subaguda, es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta a 1 de cada 40.000 nacidos vivos.^{2,3} El LS se considera el trastorno mitocondrial infantil más común, y la mayoría de los pacientes presentan síntomas antes de un mes de edad.^{4,5} Recientemente también se han descrito varios casos de LS de inicio en la edad adulta.⁶⁻¹⁰ Las técnicas de imagen in vivo, como la IRM, revelan lesiones bilaterales hiperintensas en los ganglios basales, el tálamo, la sustancia negra, el tronco cerebral, la sustancia blanca y el córtex cerebelosos, la sustancia blanca cerebral o la médula espinal de los pacientes con LS.^{6,11-14} Las lesiones suelen correlacionarse con gliosis, desmielinización, proliferación capilar y/o necrosis.^{10,15} Los síntomas conductuales de los pacientes con LS pueden incluir (con una amplia variedad de presentaciones clínicas) retraso en el desarrollo, hipotonía, ataxia, espasticidad, distonía, debilidad, atrofia óptica, defectos en el movimiento de los ojos o de los párpados, discapacidad auditiva, anomalías respiratorias, disartria, dificultades para tragar, retraso en el crecimiento y problemas gastrointestinales.^{4-6,16,17} La causa de la muerte en la mayoría de los casos de LS no está clara, y la falta de un modelo genético para estudiar la progresión de la enfermedad y la causa de la muerte ha impedido el desarrollo de un tratamiento adecuado. El pronóstico del LS (y de la mayoría de las enfermedades derivadas de la disfunción mitocondrial) es muy malo; no hay cura y el tratamiento suele ser ineficaz.

50 Sahana Rao, et al. (2012) Journal of Pharmacognosy, Volumen 3, Número 2, pp.-85-87 divulga la propagación *in vitro* de *Withania somnifera* y sus posibles usos en trastornos neurológicos.

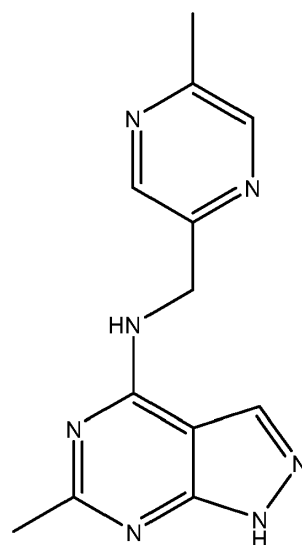
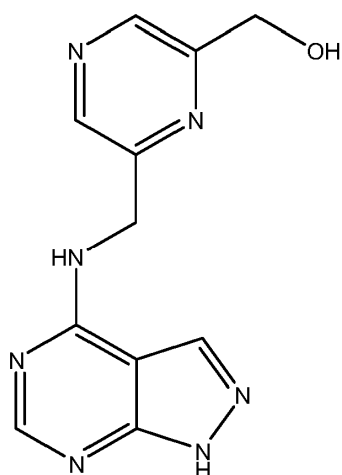
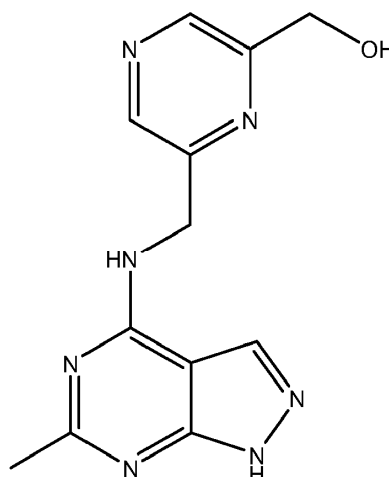
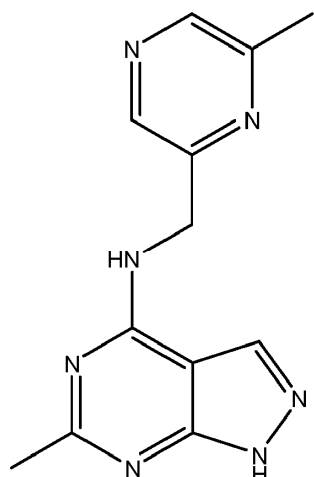
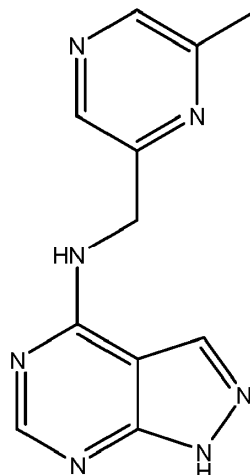
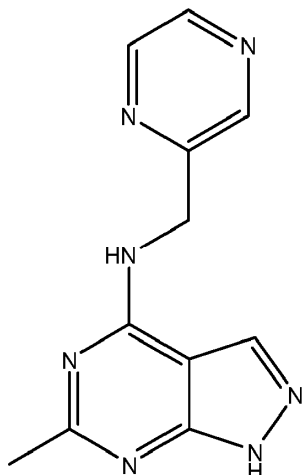
Por lo tanto, existe una necesidad en el arte de agonistas y compuestos de PINK1 eficaces para tratar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la cardiomiopatía y el síndrome de Leigh. En el presente documento se presentan soluciones a estos y otros problemas de la técnica.

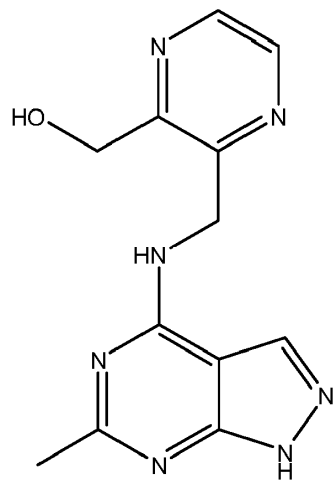
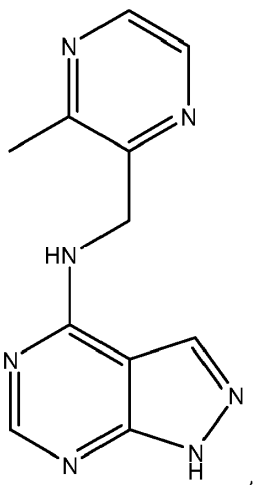
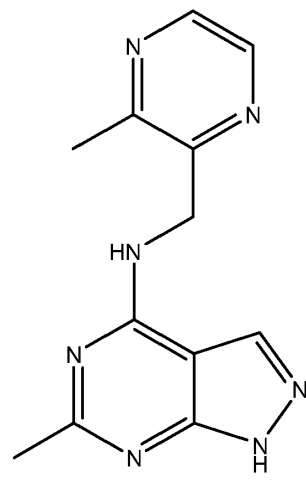
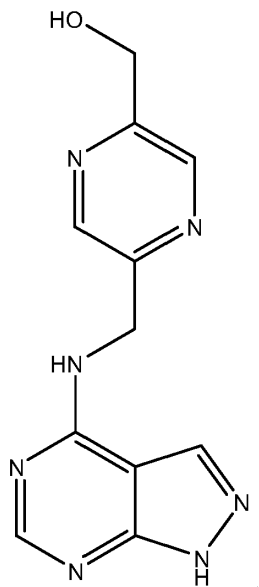
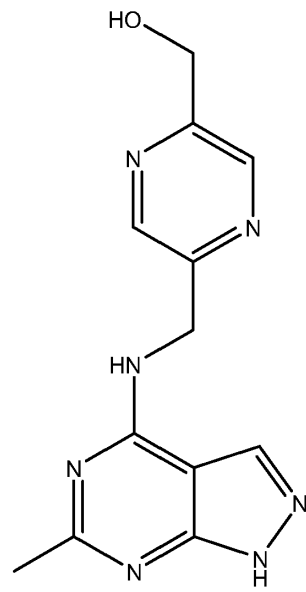
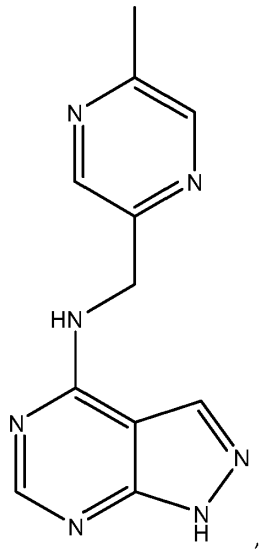
55

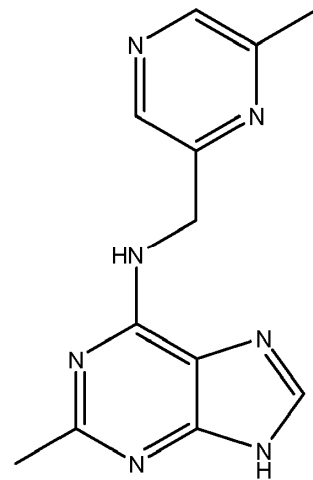
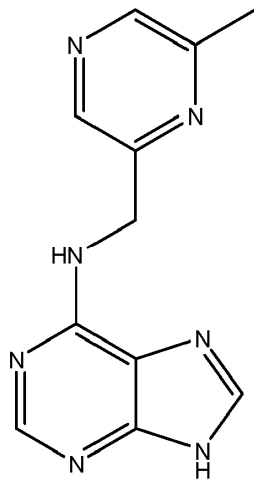
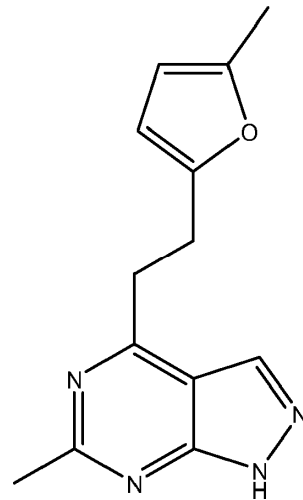
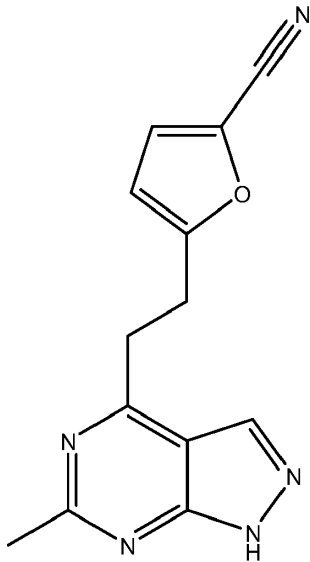
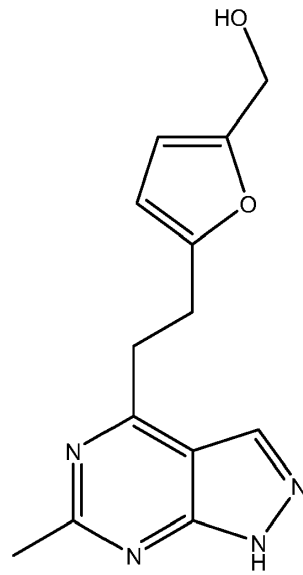
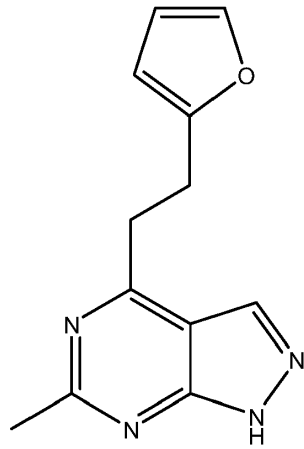
Resumen de la divulgación

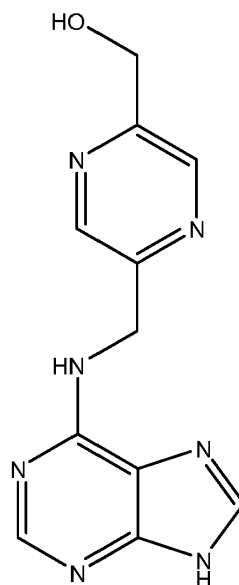
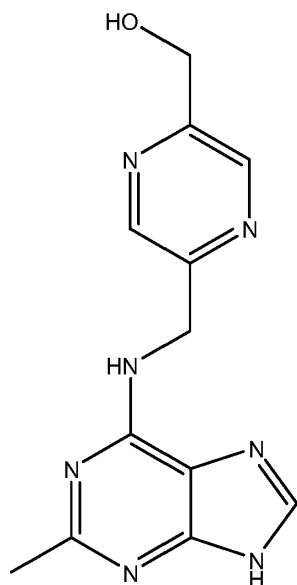
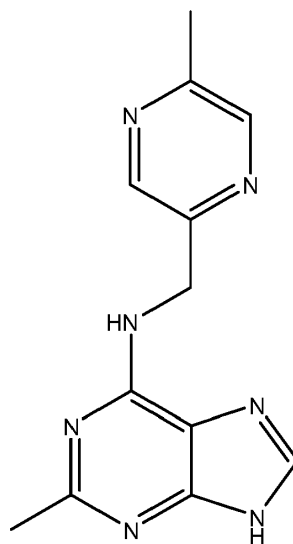
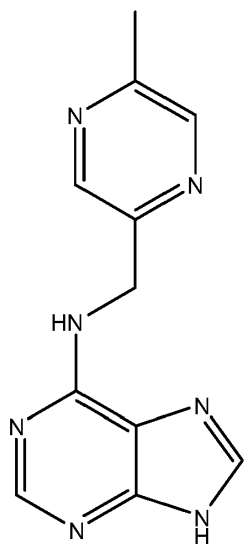
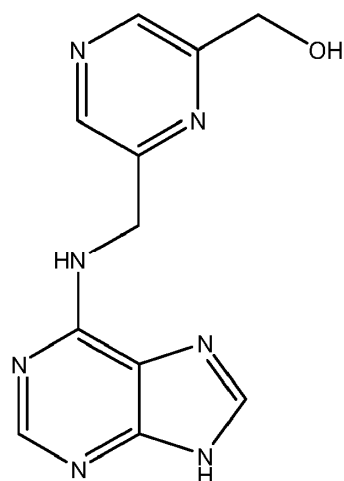
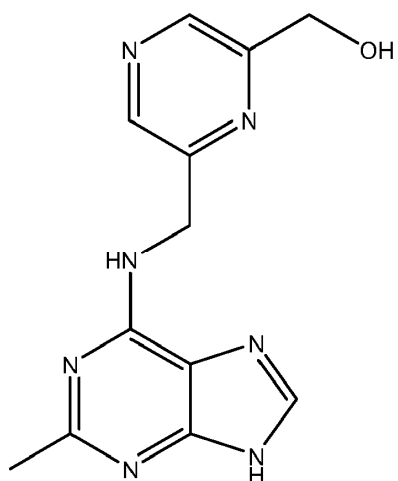
El asunto objeto para el que se solicita protección es la definida en las reivindicaciones. Cualquier referencia a la "divulgación" (no incluida en el ámbito de las reivindicaciones) en los párrafos siguientes tiene fines explicativos y no forma parte de la invención.

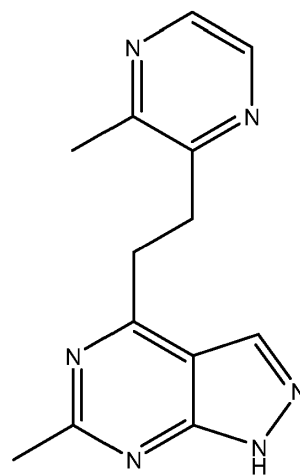
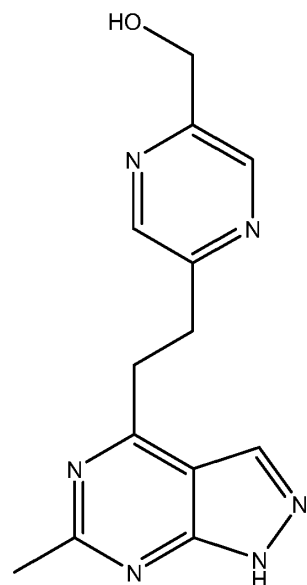
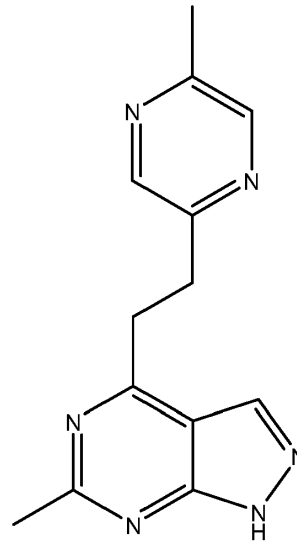
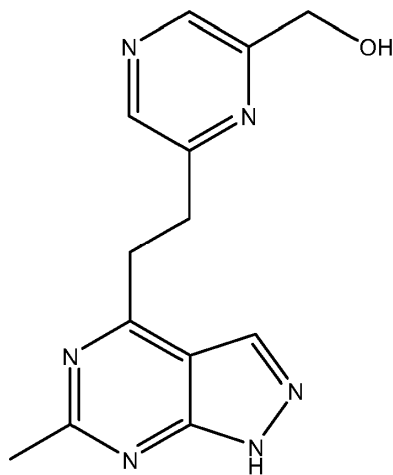
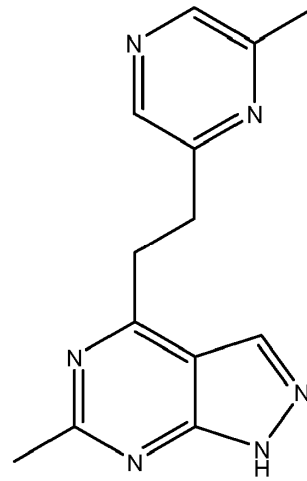
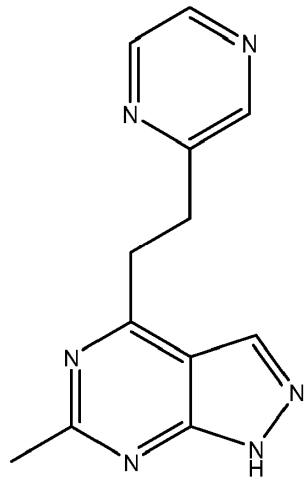
La invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

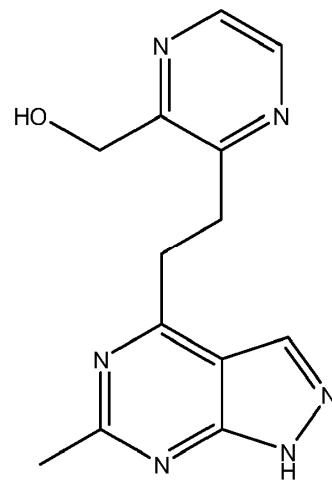
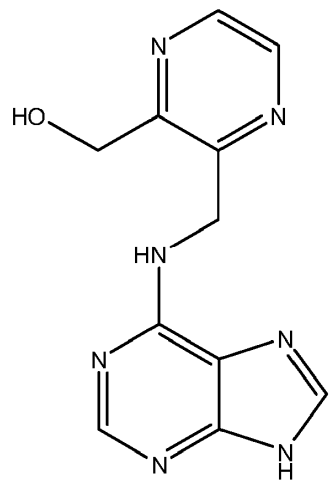
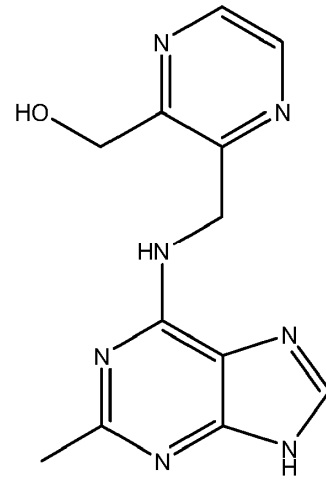
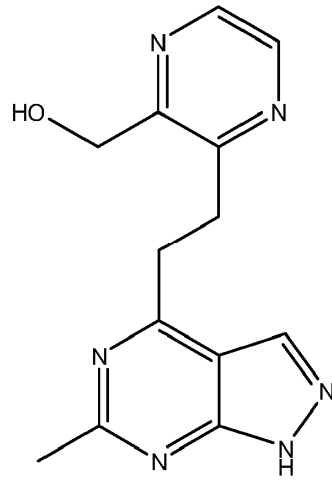
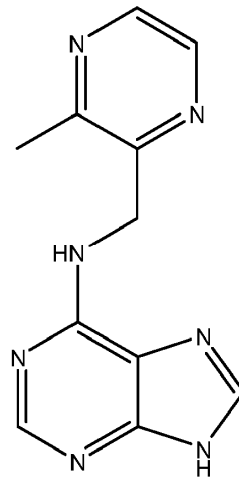
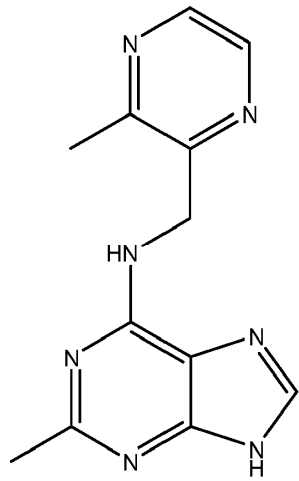


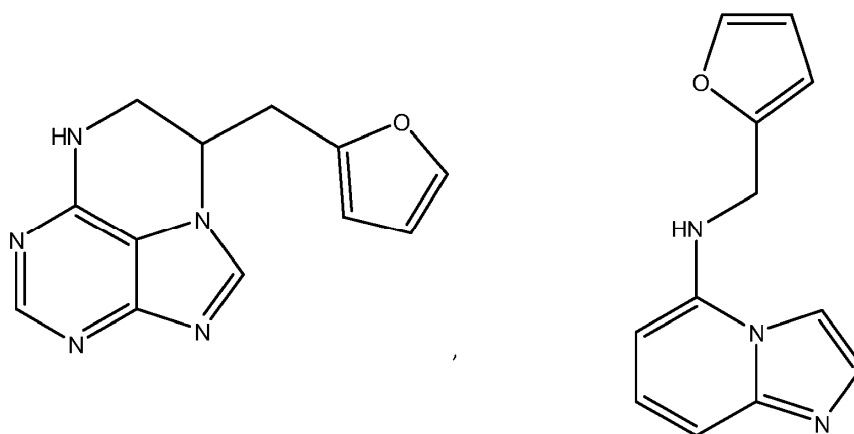




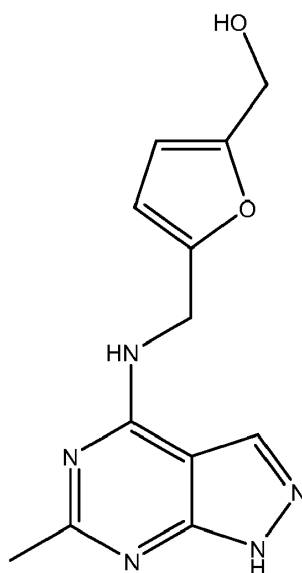








y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de.

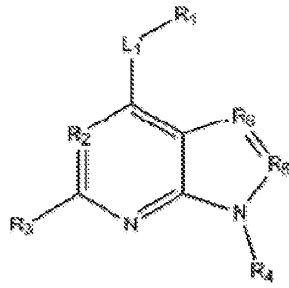
La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente activo.

- 10 La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una composición de la invención, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto.

La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una composición de la invención, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de la enfermedad mitocondrial en un sujeto.

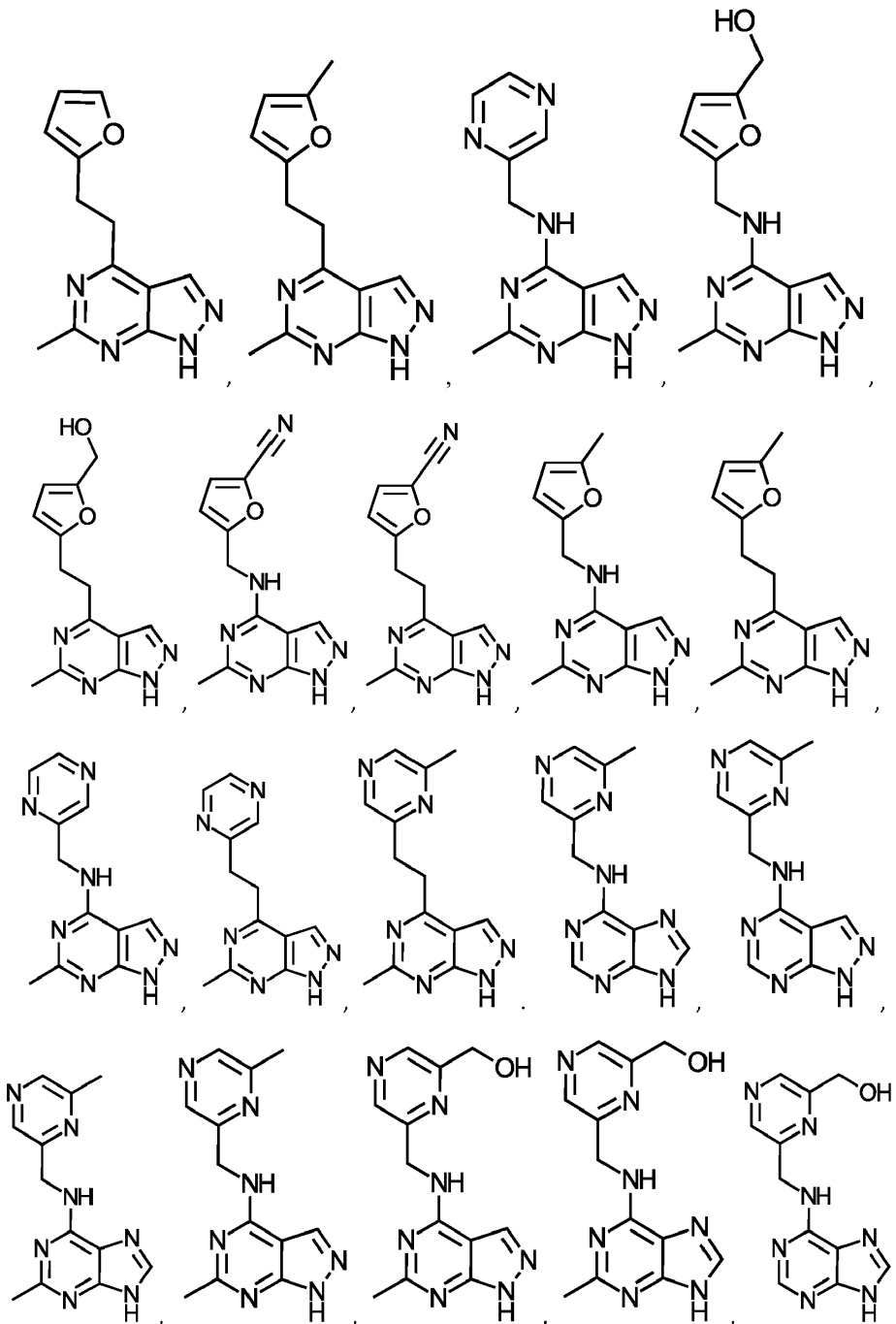
- 15 La invención también proporciona un kit que comprende al menos un primer recipiente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición de la invención, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y, opcionalmente, al menos un segundo recipiente con una solución de resuspensión.

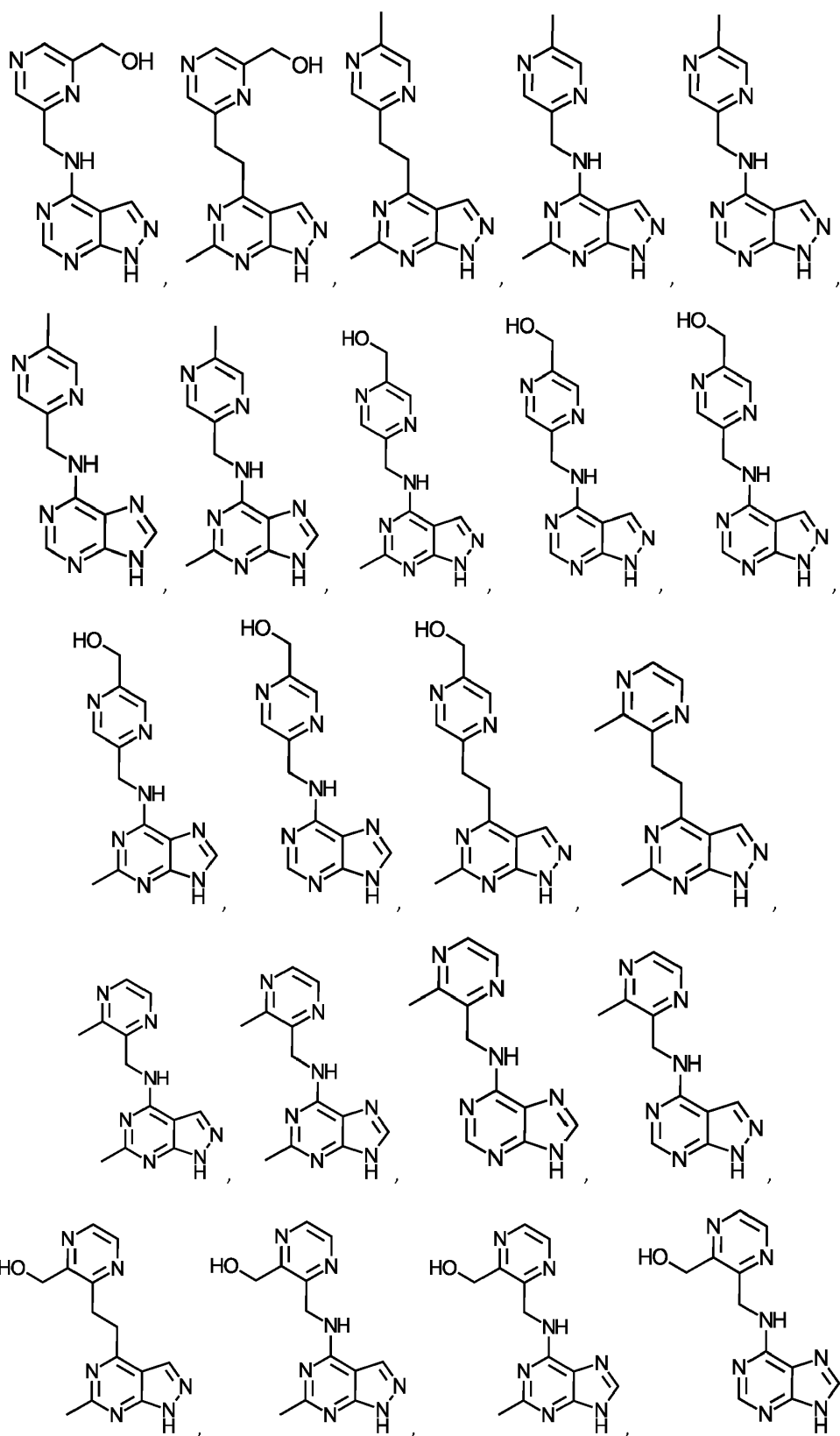
- 20 En algunas realizaciones de la divulgación, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

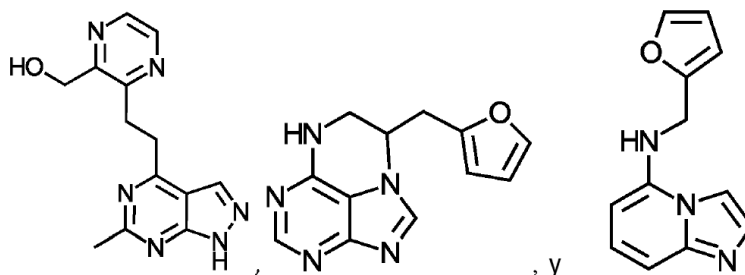


I.

En algunas realizaciones de la divulgación, la composición comprende al menos uno o una combinación de los compuestos, o sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables, elegidos entre







5 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas aquí divulgadas comprenden uno o más agentes activos distintos del compuesto que tiene la Fórmula I.

10 En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se describe en el presente documento, en la que se excluyen uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se describe en el presente documento, en la que se excluyen los compuestos de Fórmula I que se divulgan en el presente documento.

15 En algunas realizaciones de la divulgación, la divulgación se relaciona con procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad neurodegenerativa o la enfermedad mitocondrial en un sujeto que la necesita, que comprenden administrar al sujeto uno o más compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos descritos en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para prevenir la aparición temprana de la enfermedad de Parkinson con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir el número o la gravedad de los síntomas de la enfermedad de Parkinson con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo.

25 En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad mitocondrial con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para prevenir la aparición temprana de la enfermedad mitocondrial con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir el número o la gravedad de los síntomas de la enfermedad mitocondrial con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo.

30 En algunas realizaciones de la divulgación, se proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad de Leigh con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para prevenir la aparición temprana de la enfermedad de Leigh con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo. En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para reducir el número o la gravedad de los síntomas de la enfermedad de Leigh con un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo.

35 En algunos aspectos de la divulgación, la divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier composición farmacéutica que comprenda uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo divulgados en el presente documento.

40 En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.

45 En algunos aspectos de la divulgación, la divulgación se refiere a un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad mitocondrial en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier composición farmacéutica que comprenda uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad mitocondrial es la enfermedad de Leigh o una deficiencia del complejo I. En algunas realizaciones, el compuesto es kinetina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 representa el efecto de Kinetina preincubado durante 2 días sobre la supervivencia del cultivo de neuronas dopaminérgicas primarias de ratón dañadas por MPP+ (4 μ M) expresado en porcentaje de control (media +/- sem; * p < 0,05; ** P< 0,01; *** P<0,005; MPP+ vs control; Anova unidireccional seguido de la prueba de Dunnett).

La Figura 2 representa el efecto de Kinetina preincubado durante 6 días sobre la supervivencia del cultivo de neuronas dopaminérgicas primarias de ratón dañadas por MPP+ (4 μ M) expresado en porcentaje de control (media +/- sem; * p < 0,05; ** P< 0,01; *** P<0,005; MPP+ vs control; Anova unidireccional seguido de la prueba de Dunnett).

10 La Figura 3 representa el efecto de Kinetina preincubado durante 10 días sobre la supervivencia del cultivo de neuronas dopaminérgicas primarias de ratón dañadas por MPP+ (4 μ M) expresado en porcentaje de control (media +/- sem; * p < 0,05; ** P< 0,01; *** P<0,005; MPP+ vs control; Anova unidireccional seguido de la prueba de Dunnett).

15 La figura 4 representa el efecto de la kinetina en una prueba de parálisis por golpe administrada a moscas *Drosophila*.

Descripción de las realizaciones

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por alguien con conocimientos normales en la técnica a la que pertenecen las realizaciones divulgadas.

20 Tal y como se utilizan aquí, los términos "un" o "uno, una" significan que "al menos uno" o "uno o más", a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "aproximadamente" significa que el valor numérico es aproximado y que pequeñas variaciones no afectarían significativamente a la práctica de las realizaciones divulgadas. Cuando se utiliza una limitación numérica, a menos que el contexto indique lo contrario, "aproximadamente" significa que el valor numérico puede variar en un ± 10 % y permanecer dentro del ámbito de las realizaciones divulgadas.

Las abreviaturas utilizadas aquí tienen su significado convencional dentro de las artes químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas aquí expuestas se construyen según las reglas estándar de valencia química conocidas en las artes químicas.

30 Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena (o carbono) recta (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de las mismas, que puede ser totalmente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales di y multivalentes, con el número de átomos de carbono designado (es decir, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los alquilos no están ciclizados. Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos como el metilo, el etilo, el n-propilo, el isopropilo, el n-butilo, el t-butilo, el isobutilo, el sec-butilo, el (ciclohexil) metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene uno o más enlaces dobles o triples (por ejemplo, alqueno, alquino). Los ejemplos de grupos alquilos insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula mediante un enlace de oxígeno ($-\text{O}-$).

El término "alquilenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, pero no se limita, a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente divulgación aquellos grupos que tengan 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquilenilo inferior" es un grupo alquilo o alquilenilo de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono. El término "alquenileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alqueno.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena estable recta o ramificada, o combinaciones de las mismas, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroalquilos no están ciclizados. El (los) heteroátomo(s) O, N, P, S y Si pueden

colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, y $-\text{CN}$. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Del mismo modo, el término "heteroalquilenos", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado del heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. En el caso de los grupos heteroalquilenos, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilenedioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, en el caso de los grupos de enlace alquilénicos y heteroalquilénicos, la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$. Como se ha descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, como $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}'$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se cite "heteroalquilo", seguido de citaciones de grupos heteroalquilos específicos, como $-\text{NR}'\text{R}'$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}'$ no son redundantes ni se excluyen mutuamente. Más bien, los grupos heteroalquilos específicos se citan para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse aquí como una exclusión de grupos heteroalquilos específicos, como $-\text{NR}'\text{R}'$ o similares.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, significan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, en el caso de los heterocicloalquilos, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Los cicloalquilos y heterocicloalquilos son no aromáticos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un "cicloalquilenos" y un "heterocicloalquilenos", solos o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y un heterocicloalquilo, respectivamente.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos como "haloalquilo" incluyen el monohaloalquilo y el polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "acilo" significa, a menos que se indique lo contrario, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarburo poliinsaturado, aromático, que puede ser un anillo único o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos) que están fusionados entre sí (es decir, un anillo fusionado de arilo) o unidos covalentemente. Un anillo de arilo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí en los que al menos uno de los anillos fusionados es un anillo de arilo. El término "heteroarilo" se refiere a los grupos arilos (o anillos) que contienen al menos un heteroátomo como N, O o S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Así, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillo fusionado (es decir, múltiples anillos fusionados entre sí en los que al menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno de anillo fusionado 5,6 se refiere a dos anillos fusionados, en los que un anillo tiene 5 miembros y el otro tiene 6 miembros, y en los que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Asimismo, un heteroarileno de anillo fusionado 6,6 se refiere a dos anillos fusionados, en los que un anillo tiene 6 miembros y el otro tiene 6 miembros, y en los que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo fusionado 6,5 se refiere a dos anillos fusionados, en los que un anillo tiene 6 miembros y el otro tiene 5 miembros, y en los que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación. Un "arileno" y un "heteroarileno", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente derivado de un aril y un heteroaril, respectivamente. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tienilo, furanilo, indolilo, benzoxadiazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, tíaanilo, pirrolopiridinilo, indazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, piridopirazinilo, quinazolinonilo, benzoisoxazolilo, imidazopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofenilo, fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furiltienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

benzotriazolilo, isotiazolilo, pirazolopirimidinilo, pirrolpirimidinilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo o quinolilo. Los ejemplos anteriores pueden estar sustituidos o no sustituidos y los radicales divalentes de cada ejemplo de heteroarilo anterior son ejemplos no limitantes de heteroarileno.

5 Un anillo fusionado heterocicloalquilo-arilo es un arilo fusionado a un heterocicloalquilo. Un anillo fusionado heterocicloalquilo-heteroarilo es un heteroarilo fusionado a un heterocicloalquilo. Un anillo fusionado heterocicloalquilo-cicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado a un cicloalquilo. Un anillo fusionado heterocicloalquilo-heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo fusionado con otro heterocicloalquilo. El anillo fusionado heterocicloalquilo-arilo, el anillo fusionado heterocicloalquilo-heteroarilo, el anillo fusionado heterocicloalquilo-cicloalquilo o el anillo fusionado heterocicloalquilo-heterocicloalquilo pueden estar cada uno de ellos
10 independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "oxo", tal como se utiliza aquí, significa un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono.

15 El término "alquilsulfonilo", tal como se utiliza aquí, significa una fracción que tiene la fórmula $-S(O)_2-R'$, donde R' es un grupo alquilo sustituido o no sustituido como se ha definido anteriormente. R' puede tener un número determinado de carbonos (por ejemplo, "alquilsulfonilo C_1-C_4 ").

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluye tanto formas sustituidas como no sustituidas del radical indicado. A continuación se indican los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

20 Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos los grupos a menudo denominados alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, y heterocicloalqueno) puede ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados entre, pero no limitados a, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR''NR''''$, $-CN$, $-NO_2$, monofosfato (o derivados del mismo), difosfato (o derivados del mismo), trifosfato (o derivados del mismo), en un número que va de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R , R' , R'' , R''' y R'''' se refieren cada uno, preferentemente, de forma independiente, a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), heteroarilo sustituido o no sustituido, grupos alquilo, alcoxi o tioalquilo sustituidos o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la divulgación incluye más de un grupo R , por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona de forma independiente como lo son cada grupo R' , R'' , R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior sobre los sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" se refiere a grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de los grupos de hidrógeno, como los haloalquilos (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$) y los acilos (por ejemplo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, y similares).

30
35

De forma similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan entre, por ejemplo $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR''NR''R''''$, $-CN$, $-$

40

45 NO_2 , $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro(C_1-C_4)alcoxi, y fluoro(C_1-C_4)alquilo, monofosfato (o derivados de los mismos), difosfato (o derivados de los mismos), trifosfato (o derivados de los mismos), en un número que va desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R' , R'' , R''' y R'''' se seleccionan preferentemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la divulgación incluye más de un grupo R , por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona de forma independiente como lo son cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

50

Dos o más sustituyentes pueden unirse opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los llamados sustituyentes formadores de anillos se encuentran típicamente, aunque no necesariamente, unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a miembros adyacentes de una estructura base cíclica crean una estructura de anillo fusionado. En las realizaciones, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a un solo miembro de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a un único miembro de una estructura base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros no adyacentes de la estructura base.

55

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, donde T y U son independientemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$, o un enlace simple, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, donde A y B son independientemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$, o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede ser sustituido opcionalmente por un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X'-$ ($C^R R^R$) $_d-$, donde s y d son números enteros independientes de 0 a 3, y X' es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. Los sustituyentes R, R', R" y R''' se seleccionan preferentemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

Un "grupo sustituyente", tal y como se utiliza en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre las siguientes fracciones:

(A) oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N_3$, alquilo no sustituido heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, monofosfato (o sus derivados), difosfato (o sus derivados) o trifosfato (o sus derivados), y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, monofosfato (o derivados del mismo), difosfato (o derivados del mismo) o trifosfato (o derivados del mismo), sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

(i) oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N_3$, alquilo no sustituido heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, monofosfato (o sus derivados), difosfato (o sus derivados) o trifosfato (o sus derivados), y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, monofosfato (o derivados del mismo), difosfato (o derivados del mismo) o trifosfato (o derivados del mismo), sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre

(a) oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N_3$, alquilo no sustituido heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, monofosfato (o sus derivados), difosfato (o sus derivados) o trifosfato (o sus derivados), y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, monofosfato (o sus derivados), difosfato (o sus derivados) o trifosfato (o sus derivados), sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N_3$, alquilo no sustituido heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, monofosfato (o sus derivados), difosfato (o sus derivados) y trifosfato (o sus derivados).

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", tal como se utiliza en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C_1-C_{20} sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C_6-C_{10} sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", tal como se utiliza en el presente documento, significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un

heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido.

5 En las realizaciones, cada grupo sustituido descrito en los compuestos del presente documento está sustituido con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, en las realizaciones, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquileno sustituido, heteroalquileno sustituido, cicloalquileno sustituido, heterocicloalquileno sustituido, arileno sustituido y/o heteroarileno sustituido descritos en los compuestos del presente documento están sustituidos con al menos un grupo sustituyente. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente de tamaño limitado. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente inferior.

10 En otras realizaciones de los compuestos del presente documento, cada alquilo sustituido o no sustituido puede ser un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En las presentes realizaciones, cada alquileno sustituido o no sustituido es un alquileno C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquileno sustituido o no sustituido es un heteroalquileno de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un cicloalquileno C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arileno sustituido o no sustituido es un arileno C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarileno sustituido o no sustituido es un heteroarileno de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

15 En las realizaciones, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido. En las realizaciones, cada alquileno sustituido o no sustituido es un alquileno C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquileno sustituido o no sustituido es un heteroalquileno de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un cicloalquileno C₃-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arileno sustituido o no sustituido es un arileno C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarileno sustituido o no sustituido es un heteroarileno de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido. En las realizaciones, el compuesto es una especie química establecida en la sección de Ejemplos a continuación.

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, el bromhídrico, el nítrico, el carbónico, el monohidrógenocarbónico, el fosfórico, el monohidrógeno-fosfórico, el dihidrógeno-fosfórico, el sulfúrico, el monohidrógeno-sulfúrico, el hidriódico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como el acético, el propiónico, el isobutírico, el maleico, el malónico, el benzoico, el succínico, el subérico, el fumárico, el láctico, el mandélico, el ftálico, el bencenosulfónico, el p-toluisulfónico, el cítrico, el tartárico, el metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como el arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Algunos compuestos específicos de la presente divulgación contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia son adecuados para la presente divulgación. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos o en otros disolventes protónicos que las correspondientes formas de base libre. En otros casos, la preparación puede ser un polvo liofilizado en 1 mM-50 mM de histidina, 0,1 %-2 % de sacarosa, 2 %-7 % de manitol en un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un tampón antes de su uso.

25 Así, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales, como por ejemplo con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente divulgación incluye dichas sales. Ejemplos de dichas sales son los

clorhidratos, los hidrobromuros, los sulfatos, los metanosulfonatos, los nitratos, los maleatos, los acetatos, los citratos, los fumaratos, los tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas), los succinatos, los benzoatos y las sales con aminoácidos como el ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

- 5 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto madre de la manera convencional. La forma madre del compuesto difiere de las distintas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares.

Además de las formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que se someten fácilmente a cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente divulgación. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente divulgación por procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente divulgación cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados. En algunas realizaciones, la forma de profármaco puede incluir un derivado de fosfato o un derivado de azúcar (por ejemplo, ribosa). Por ejemplo, las fracciones de profármacos utilizadas en los profármacos de nucleósidos y nucleótidos del VHC pueden añadirse a los compuestos descritos en el presente documento o a los compuestos utilizados en los procedimientos descritos en el presente documento. En las realizaciones, las fracciones de profármacos descritas en Murakami et al. *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 5902 Sofia et al., *J. Med. Chem.* 2010, 53, 7202 Lam et al. *ACC*, 2010, 54, 3187 Chang et al., *ACS Med Chem Lett.*, 2011, 2, 130 Furman et al., *Antiviral Res.*, 2011, 91, 120 Vernachio et al., *ACC*, 2011, 55, 1843 Zhou et al, *AAC*, 2011, 44, 76 Reddy et al., *BMCL*, 2010, 20, 7376 Lam et al., *J. Virol.*, 2011, 85, 12334 Sofia et al., *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 2481, Hecker et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 2328o Rautio et al., *Nature Rev. Drug. Discov.*, 2008, 7, 255, pueden añadirse a los compuestos descritos en el presente documento o utilizarse en los procedimientos descritos en el mismo.

- 25 Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están comprendidas en el ámbito de la presente divulgación. Algunos compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y se pretende que estén dentro del ámbito de la presente divulgación.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal" se refiere a las sales ácidas o básicas de los compuestos utilizados en los procedimientos de la presente divulgación. Ejemplos ilustrativos de sales aceptables son sales de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), sales de ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares).

Ciertos compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisométricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos, y los isómeros individuales están comprendidos en el ámbito de la presente divulgación. Los compuestos de la presente divulgación no incluyen aquellos que son conocidos en el arte por ser demasiado inestables para sintetizar y/o aislar. La presente divulgación pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando sintonías quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "isómeros" se refiere a los compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por tanto el mismo peso molecular, pero que difieren en cuanto a la disposición estructural o la configuración de los átomos.

El término "tautómero", tal como se utiliza aquí, se refiere a uno de los dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta divulgación pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del ámbito de la divulgación.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos simples así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la divulgación.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por

ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del ámbito de esta divulgación.

5 Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, como por ejemplo el tritio (^3H), el yodo-125 (^{125}I) o el carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radiactivas o no, están incluidas en el ámbito de la presente divulgación.

El símbolo "-" denota el punto de unión de una fracción química al resto de una molécula o fórmula química.

10 Los términos "un" o "uno, una", tal y como se utilizan en el presente documento, significan uno o más. Además, la expresión "sustituido con un[uno, una]", tal y como se utiliza en este documento, significa que el grupo especificado puede ser sustituido con uno o más de uno o todos los sustituyentes nombrados. Por ejemplo, cuando un grupo, como un grupo alquilo o heteroarilo, está "sustituido con un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ no sustituido, o un heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido", el grupo puede contener uno o más alquilos $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ no sustituidos, y/o uno o más heteroalquilos de 2 a 20 miembros no sustituidos. Además, cuando una fracción está sustituida con un sustituyente R, el grupo puede denominarse "R-sustituido" Cuando una fracción está sustituida por R, la fracción está sustituida por al menos un sustituyente R y cada sustituyente R es opcionalmente diferente.

15 Las descripciones de los compuestos de la presente divulgación están limitadas por los principios de enlace químico conocidos por los expertos en la materia. En consecuencia, cuando un grupo puede ser sustituido por uno o más de un número de sustituyentes, tales sustituciones se seleccionan para cumplir con los principios de enlace químico y para dar compuestos que no son inherentemente inestables y/o que serían conocidos por alguien con conocimientos ordinarios en la materia como susceptibles de ser inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras y varias condiciones fisiológicas conocidas. Por ejemplo, un heterocicloalquilo o heteroarilo se une al resto de la molécula a través de un heteroátomo del anillo de acuerdo con los principios de enlace químico conocidos por los expertos en la materia, evitando así compuestos inherentemente inestables.

20 Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, enfermedad, patología o condición, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo como la disminución; la remisión; la disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o condición sea más tolerable para el paciente; la disminución de la tasa de degeneración o declive; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluidos los resultados de un examen físico, un electrocardiograma, una ecocardiografía, una radiografía, una gammagrafía y/o una prueba de esfuerzo, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, ciertos procedimientos de la presente tratan una enfermedad neurodegenerativa o una cardiomiopatía. En las realizaciones, ciertos procedimientos aquí tratados tratan la enfermedad de Parkinson disminuyendo la producción de cuerpos de Lewy, disminuyendo la acumulación de alfa-sinucleína, disminuyendo la muerte celular, disminuyendo la pérdida de células generadoras de dopamina, disminuyendo la pérdida de células en la sustancia negra, disminuyendo la pérdida de producción de dopamina, disminuyendo un síntoma de la enfermedad de Parkinson, disminuyendo la pérdida de la función motora, disminuyendo el temblor o ralentizando un aumento del temblor (tremor), disminuyendo la rigidez o un aumento de la rigidez, disminuyendo la lentitud (bradicinesia) del movimiento o una ralentización del movimiento, disminuyendo los síntomas sensoriales, disminuyendo el insomnio, disminuyendo la somnolencia, aumentar el bienestar mental, aumentar la función mental, ralentizar la disminución de la función mental, disminuyendo la demencia, retrasar la aparición de la demencia, mejorar las habilidades cognitivas, disminuyendo la pérdida de las habilidades cognitivas, mejorar la memoria, disminuyendo la degradación de la memoria o prolongar la supervivencia. En las realizaciones, ciertos procedimientos del presente documento tratan la cardiomiopatía aumentando el rendimiento cardíaco, mejorando la tolerancia al ejercicio, previniendo la insuficiencia cardíaca, aumentando el contenido de oxígeno en la sangre o mejorando la función respiratoria. El término "tratar" y sus conjugaciones, incluyen la prevención de una lesión, patología, condición o enfermedad (por ejemplo, prevenir el desarrollo de uno o más síntomas de una enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Parkinson, o de una cardiomiopatía).

30 Una "deficiencia del complejo I" se refiere a una enfermedad seleccionada entre la enfermedad de Leigh, la encefalomiopatía mitocondrial, la acidosis láctica y los episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber.

35 Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para lograr un propósito declarado (por ejemplo, lograr el efecto para el que se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, aumentar la actividad enzimática, reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, la prevención o la reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que también podría denominarse "cantidad terapéuticamente eficaz" Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta expresión) significa la disminución de la gravedad o la frecuencia del síntoma o síntomas, o la eliminación del síntoma o síntomas. Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo,

prevenir o retrasar la aparición (o reaparición) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o reducir la probabilidad de aparición (o reaparición) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o sus síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente con la administración de una dosis, y puede ocurrir sólo tras la administración de una serie de dosis. Así, una cantidad profilácticamente eficaz puede ser administrada en una o más administraciones. Las cantidades exactas dependerán de la finalidad del tratamiento, y podrán ser determinadas por un experto en la técnica utilizando técnicas conocidas (véase, por ejemplo Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992) Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999) Pickar, Dosage Calculations (1999); y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

El término "asociado" o "asociado a" en el contexto de una sustancia o actividad o función asociada a una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad asociada a una proteína, un síntoma asociado a una cardiomiopatía, una enfermedad neurodegenerativa o un síntoma asociado a la enfermedad de Parkinson) significa que la enfermedad (por ejemplo, cardiomiopatía, enfermedad neurodegenerativa o enfermedad de Parkinson) es causada por (en todo o en parte), o un síntoma de la enfermedad es causado por (en todo o en parte) la sustancia o la actividad o función de la sustancia. Por ejemplo, un síntoma de una enfermedad o afección asociada a una reducción del nivel de actividad de PINK 1 puede ser un síntoma que resulte (total o parcialmente) de una reducción del nivel de actividad de PINK1 (por ejemplo, una mutación de pérdida de función o una supresión del gen o una modulación de la vía de transducción de señales de PINK1). Tal y como se utiliza aquí, lo que se describe como asociado a una enfermedad, si es un agente causal, podría ser un objetivo para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, una enfermedad asociada a PINK1, puede ser tratada con un agente (por ejemplo, un compuesto como el descrito en el presente documento) eficaz para aumentar el nivel de actividad de PINK1.

"Control" o "experimento de control" se utiliza de acuerdo con su significado normal y corriente y se refiere a un experimento en el que los sujetos o reactivos del experimento se tratan como en un experimento paralelo, excepto por la omisión de un procedimiento, reactivo o variable del experimento. En algunos casos, el control se utiliza como estándar de comparación para evaluar los efectos experimentales.

"Contacto" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere al proceso de permitir que al menos dos especies distintas (por ejemplo, compuestos químicos, incluyendo biomoléculas, o células) se acerquen lo suficiente como para reaccionar, interactuar o tocarse físicamente. Sin embargo, debe apreciarse que el producto de reacción resultante puede producirse directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que puede producirse en la mezcla de reacción. El término "contacto" puede incluir permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, donde las dos especies pueden ser un compuesto como el descrito en el presente documento y una proteína o enzima (por ejemplo, PINK1). En las realizaciones, el contacto incluye permitir que un compuesto descrito en el presente documento interactúe con una proteína o enzima que participa en una vía de señalización.

Tal como se define en el presente documento, el término "inhibición", "inhibe", "inhibir" y similares en referencia a una interacción proteína-inhibidor (por ejemplo, antagonista) significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la actividad o función de la proteína en relación con la actividad o función de la proteína en ausencia del inhibidor. En las realizaciones, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad. En las realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una vía de transducción de señales o una vía de señalización. Así, la inhibición incluye, al menos en parte, el bloqueo parcial o total de la estimulación, la disminución, la prevención o el retraso de la activación, o la inactivación, la desensibilización o la regulación a la baja de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del ámbito de esta divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, ya sean radiactivas o no, están incluidas en el ámbito de la presente divulgación.

El símbolo " \sim " denota el punto de unión de una fracción química al resto de una molécula o fórmula química.

Como se define en el presente documento, el término "activación", "activa", "activar" y similares en referencia a una interacción proteína-activador (por ejemplo, agonista) significa afectar positivamente (por ejemplo, aumentar) la actividad o función de la proteína (por ejemplo, PINK1) en relación con la actividad o función de la proteína en ausencia del activador (por ejemplo, el compuesto descrito en el presente documento). En las realizaciones, la activación se refiere a un aumento de la actividad de una vía de transducción de señales o una vía de señalización (por ejemplo, la vía PINK1). Así, la activación puede incluir, al menos en parte, el aumento parcial o total de la

estimulación, el aumento o la habilitación de la activación, o la activación, la sensibilización o la regulación al alza de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína disminuida en una enfermedad (por ejemplo, la reducción del nivel de la actividad o de la proteína PINK1 asociada a una cardiomiopatía o a una enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Parkinson). La activación puede incluir, al menos en parte, el aumento parcial o total de la estimulación, el aumento o la habilitación de la activación, o la activación, la sensibilización o la regulación al alza de la transducción de señales o de la actividad enzimática o de la cantidad de una proteína (por ejemplo, PINK1) que puede modular el nivel de otra proteína o aumentar la supervivencia de las células (por ejemplo, el aumento de la actividad de PINK1 puede aumentar la supervivencia de las células que pueden o no tener una reducción de la actividad de PINK1 en relación con un control sin enfermedad).

El término "modulador" se refiere a una composición que aumenta o disminuye el nivel de una molécula objetivo o la función de una molécula objetivo. En las realizaciones, el modulador es un modulador de PINK1. En las realizaciones, el modulador es un modulador de PINK1 y es un compuesto que reduce la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad asociada a PINK1 (por ejemplo, la reducción del nivel de actividad o proteína de PINK1 asociada a una cardiomiopatía, enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Parkinson). En las realizaciones, un modulador es un compuesto que reduce la gravedad de uno o más síntomas de una cardiomiopatía o enfermedad neurodegenerativa que no está causada o caracterizada por PINK1 (por ejemplo, la pérdida de la función de PINK1) pero que puede beneficiarse de la modulación de la actividad de PINK1 (por ejemplo, el aumento del nivel de PINK1 o de la actividad de PINK1).

"Paciente" o "sujeto que lo necesita" se refiere a un organismo vivo que sufre o es propenso a una enfermedad o afección que puede ser tratada mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica, como se proporciona en el presente documento. Los ejemplos no limitantes incluyen a los humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En las realizaciones, un paciente es humano.

"Enfermedad" o "afección" se refieren a un estado de ser o de salud de un paciente o sujeto capaz de ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica o procedimiento proporcionado en este documento. En las realizaciones, la enfermedad es una enfermedad relacionada con (por ejemplo, caracterizada por) una reducción en el nivel de PINK1. En las realizaciones, la enfermedad es una enfermedad caracterizada por la pérdida de células productoras de dopamina (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson). En las realizaciones, la enfermedad es una enfermedad caracterizada por la neurodegeneración. En las realizaciones, la enfermedad es una enfermedad caracterizada por la muerte de las células neurales. En las realizaciones, la enfermedad es una enfermedad caracterizada por una reducción del nivel de actividad de PINK1. En las realizaciones, la enfermedad es la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. En las realizaciones, la enfermedad es una cardiomiopatía.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "cardiomiopatía" se refiere a una condición de enfermedad que afecta negativamente al tejido celular cardíaco y que conduce a un deterioro medible de la función miocárdica (por ejemplo, función sistólica, función diastólica). La miocardiopatía dilatada se caracteriza por un aumento de la cámara ventricular con disfunción sistólica y sin hipertrofia. La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética que se transmite como un rasgo autosómico dominante. La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza morfológicamente por un ventrículo izquierdo hipertrofiado y no marcado. La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una morfología no hipertrofiada con un volumen ventricular disminuido que provoca un mal llenado ventricular. La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es una cardiopatía heredable caracterizada por la inestabilidad eléctrica del miocardio. La miocardiopatía no clasificada es una categoría para las miocardiopatías que no coinciden con las características de ninguno de los otros tipos. Las miocardiopatías no clasificadas pueden tener características de múltiples tipos o, por ejemplo, tener características de fibroelastosis, miocardio no compactado o disfunción sistólica con dilatación mínima.

Tal y como se utiliza aquí, el término "enfermedad neurodegenerativa" se refiere a una enfermedad o afección en la que la función del sistema nervioso de un sujeto se ve afectada. Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse con un compuesto o procedimiento descrito en el presente documento incluyen la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Alper, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la Ataxia telangiectasia, Enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiiforme bovina (BSE), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, epilepsia, ataxia de Friedreich, demencia frontotemporal, Síndrome de Gerstmann-Strausler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3), esclerosis múltiple, Atrofia multisistémica, Narcolepsia, Neuroborreliosis, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Enfermedad de Pick, Esclerosis lateral primaria, Enfermedad de Prion, Enfermedad de Refsum, Enfermedad de Sandhoffs, Enfermedad de Schilder, Síndrome de Shy-Drager, Degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a la anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (múltiples tipos con características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, tabes dorsal, parkinsonismo inducido por fármacos, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, Enfermedad de Parkinson idiopática, Enfermedad de Parkinson

autosómica dominante, Enfermedad de Parkinson, familiar, tipo 1 (PARK1), Enfermedad de Parkinson 3, cuerpos de Lewy autosómica dominante (PARK3), Enfermedad de Parkinson 4, autosómica dominante con cuerpos de Lewy (PARK4), enfermedad de Parkinson 5 (PARK5), enfermedad de Parkinson 6, autosómica recesiva de inicio temprano (PARK6), enfermedad de Parkinson 2, autosómica recesiva juvenil (PARK2), enfermedad de Parkinson 7 autosómica recesiva de inicio temprano (PARK7), enfermedad de Parkinson 8 (PARK8), enfermedad de Parkinson 9 (PARK9), enfermedad de Parkinson 10 (PARK10), enfermedad de Parkinson 11 (PARK11), enfermedad de Parkinson 12 (PARK12), enfermedad de Parkinson 13 (PARK13), o enfermedad de Parkinson mitocondrial. En las realizaciones, la disautonomía no es una enfermedad neurodegenerativa.

El término "vía de señalización", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una serie de interacciones entre componentes celulares y opcionalmente extracelulares (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos, pequeñas moléculas, iones, lípidos) que transmite un cambio en un componente a uno o más componentes, que a su vez puede transmitir un cambio a componentes adicionales, que opcionalmente se propaga a otros componentes de la vía de señalización.

Los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable" y "portador farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y a su absorción por un sujeto y que puede incluirse en las composiciones de la presente divulgación sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, Ringer lactado, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromatizantes, soluciones salinas (como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, hidratos de carbono como la lactosa, la amilosa o el almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Dichas preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de forma perjudicial con los compuestos de la divulgación. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente divulgación.

El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que está así en asociación con él. Asimismo, se incluyen los cachés y comprimidos para deshacer en la boca. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, cápsulas lisas y comprimidos para deshacer en la boca pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "administrar" se refiere a la administración oral, la administración en forma de supositorio, el contacto tópico, la administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía, incluida la parenteral y la transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, la intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por "coadministración" se entiende que una composición descrita en el presente documento se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo terapias para la cardiomiopatía que incluyen, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, Enalapril, Lisinopril), bloqueadores de los receptores de angiotensina (por ejemplo, Losartán, Valsartán), betabloqueantes (por ejemplo, Lopressor, Toprol-XL), digoxina o diuréticos (por ejemplo, lasix; o Parkinson), por ejemplo Lasix; o terapias para la enfermedad de Parkinson, incluyendo, por ejemplo, levodopa, agonistas de la dopamina (por ejemplo bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina, lisurida), inhibidores de la MAO-B (por ejemplo selegilina o rasagilina), amantadina, anticolinérgicos, antipsicóticos (por ejemplo clozapina), inhibidores de la colinesterasa, modafinilo o fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

El compuesto de la divulgación puede ser administrado solo o puede ser coadministrado al paciente. La coadministración incluye la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Así, los preparados también pueden combinarse, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica). Las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse por vía transdérmica, por vía tópica, formuladas como barritas aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Los preparados orales incluyen tabletas, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, comprimidos para deshacer en la boca, cápsulas lisas, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, etc., aptos para ser ingeridos por el paciente. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, cápsulas lisas, supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Las composiciones de la presente divulgación pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar una liberación sostenida y/o confort. Estos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se analizan con mayor detalle en Pat. de EE.UU. N° 4.911.920 , 5.403.841 , 5.212.162 y 4.861.760.

Las composiciones de la presente divulgación también pueden administrarse como microesferas para su liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, las microesferas pueden administrarse mediante la inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo Eiles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). En las realizaciones, las formulaciones de las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, empleando ligandos receptores unidos al liposoma, que se unen a los receptores proteicos de la membrana superficial de la célula dando lugar a la endocitosis. Mediante el uso de liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma lleva ligandos receptores específicos para las células diana, o se dirigen de otra manera preferentemente a un órgano específico, se puede centrar la entrega de las composiciones de la presente divulgación en las células diana in vivo. (Véase, por ejemplo Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996 Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995 Ostro, Am. J. Hosp. Farmacéutica. 46:1576-1587, 1989). Las composiciones de la presente divulgación también pueden administrarse como nanopartículas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación incluyen composiciones en las que el ingrediente activo (por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento, incluidas las realizaciones o los ejemplos) está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. La cantidad real efectiva para una aplicación concreta dependerá, entre otras cosas, de la afección que se trate. Cuando se administran en procedimientos para tratar una enfermedad, dichas composiciones contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo, modulando la actividad de una molécula diana (por ejemplo, PINK1), y/o reduciendo, eliminando o ralentizando la progresión de los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, los síntomas de la cardiomiopatía o una neurodegeneración como los síntomas de la enfermedad de Parkinson). La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación está bien dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada aquí.

La dosificación y la frecuencia (dosis únicas o múltiples) administradas a un mamífero pueden variar en función de diversos factores, por ejemplo, si el mamífero padece otra enfermedad, y su vía de administración; el tamaño, la edad, el sexo, la salud, el peso corporal, el índice de masa corporal y la dieta del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, síntomas de cardiomiopatía o neurodegeneración, como la enfermedad de Parkinson, y la gravedad de dichos síntomas). Por ejemplo, síntomas de cardiomiopatía o neurodegeneración, como la enfermedad de Parkinson, y gravedad de dichos síntomas), tipo de tratamiento concurrente, complicaciones de la enfermedad tratada u otros problemas relacionados con la salud. Pueden utilizarse otros regímenes o agentes terapéuticos junto con los procedimientos y compuestos de la divulgación de los solicitantes. El ajuste y la manipulación de las dosis establecidas (por ejemplo, la frecuencia y la duración) están al alcance de los expertos en la materia.

Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuesto(s) activo(s) que son capaces de lograr los procedimientos descritos en el presente documento, medidos mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

Como es bien sabido en la técnica, las cantidades terapéuticamente eficaces para su uso en humanos también pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para los seres humanos puede ser formulada para alcanzar una concentración que se ha encontrado eficaz en los animales. La dosis en los seres humanos puede ajustarse mediante el control de la eficacia de los compuestos y el ajuste de la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se ha descrito anteriormente. El ajuste de la dosis para lograr la máxima eficacia en humanos, basado en los procedimientos descritos anteriormente y otros procedimientos, está dentro de las capacidades del artesano común.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente y del compuesto que se emplee. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente divulgación, debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis adecuada para una situación concreta depende de la habilidad del profesional. Por lo general, el tratamiento se inicia con dosis menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo según las circunstancias.

Las cantidades y los intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica particular que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde con la gravedad del estado de la enfermedad del individuo.

Utilizando las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause una toxicidad sustancial y que, sin embargo, sea eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación debe incluir la elección cuidadosa del compuesto activo teniendo en cuenta factores como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso

corporal del paciente, la presencia y la gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en combinación con otros agentes activos conocidos por su utilidad en el tratamiento de la neurodegeneración asociada a una enfermedad (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, como la levodopa, los agonistas de la dopamina (por ejemplo, la bromocriptina, la pergolida, el pramipexol, el ropinirol, el piribedil, la cabergolina, la apomorfina, la lisurida), los inhibidores de la MAO-B (por ejemplo, la selegilina o la rasagilina), los anticolinérgicos, los antipsicóticos (por ejemplo, la clozapina) y los inhibidores de la colinesterasa por ejemplo, selegilina o rasagilina), amantadina, anticolinérgicos, antipsicóticos (por ejemplo, clozapina), inhibidores de la colinesterasa, modafinilo o antiinflamatorios no esteroideos), o con agentes complementarios que pueden no ser eficaces por sí solos, pero que pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en combinación con otros agentes activos conocidos por su utilidad en el tratamiento de una cardiomiopatía, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo Enalapril, Lisinopril, bloqueadores de los receptores de angiotensina (por ejemplo Losartán, Valsartán), enalapril, Lisinopril), bloqueadores de los receptores de angiotensina (Losartan, Valsartan), betabloqueantes (Lopressor, Toprol-XL), digoxina, o diuréticos (Lasix) disease associated neurodegeneration (e.g. Enfermedad de Parkinson, como levodopa, agonistas de la dopamina (por ejemplo, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolina, apomorfina, lisurida), inhibidores de la MAO-B (por ejemplo, selegilina o rasagilina), amantadina, anticolinérgicos, antipsicóticos (por ejemplo, clozapina) por ejemplo clozapina), inhibidores de la colinesterasa, modafinilo o antiinflamatorios no esteroideos), o con agentes coadyuvantes que pueden no ser eficaces por sí solos, pero que pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

En las realizaciones, la coadministración incluye la administración de un agente activo dentro de las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas de un segundo agente activo. La coadministración incluye la administración de dos agentes activos de forma simultánea, aproximadamente simultánea (por ejemplo, con un intervalo de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos entre ellos) o secuencialmente en cualquier orden. En algunas realizaciones, la coadministración puede llevarse a cabo mediante la coformulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluya ambos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos pueden formularse por separado. En algunas realizaciones, los agentes activos y/o adyuvantes pueden estar vinculados o conjugados entre sí. En las realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con tratamientos para la neurodegeneración, como la cirugía. En las realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con tratamientos para la cardiomiopatía, como la cirugía.

"PINK1" se utiliza según su significado común y corriente y se refiere a las proteínas del mismo nombre o nombres similares y a los fragmentos funcionales y homólogos de las mismas. El término incluye una forma recombinante o natural de PINK1 (por ejemplo, "quinasa putativa inducida por PTEN 1"; Entrez Gene 65018, OMIM 608309, UniProtKB Q9BXM7, y/o RefSeq (proteína) NP_115785.1). El término incluye a PINK1 y sus variantes que mantienen la actividad de PINK1 (por ejemplo, con una actividad de al menos el 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % en comparación con PINK1)

El término "neosustrato" se refiere a una composición que es estructuralmente similar a una composición que es un sustrato para una proteína o enzima durante el funcionamiento normal de la proteína o enzima, pero que es estructuralmente distinta del sustrato normal de la proteína o enzima. En algunas realizaciones, el neosustrato es un mejor sustrato para la proteína o la enzima que el sustrato normal (por ejemplo, la cinética de reacción es mejor (por ejemplo, más rápida), la unión es más fuerte, la tasa de recambio es mayor, la reacción es más productiva, el equilibrio favorece la formación de productos). En algunas realizaciones, el neosustrato es un derivado de la adenina, la adenosina, el AMP, el ADP o el ATP. En las realizaciones, el neosustrato es un sustrato para PINK1. En las realizaciones, el neosustrato es una adenina sustituida por N6, adenosina, AMP, ADP o ATP.

El término "derivado" aplicado a un grupo o fracción que contiene fosfato, monofosfato, difosfato o trifosfato se refiere a una modificación química de dicho grupo, en la que la modificación puede incluir la adición, eliminación o sustitución de uno o más átomos del grupo o fracción que contiene fosfato, monofosfato, difosfato o trifosfato. En las realizaciones, dicho derivado es un profármaco del grupo o la fracción de fosfato que contiene monofosfato, difosfato o trifosfato, que se convierte en el grupo o la fracción de fosfato que contiene monofosfato, difosfato o trifosfato del derivado tras la administración a un sujeto, paciente, célula o muestra biológica, o tras el contacto con un sujeto, paciente, célula, muestra biológica o proteína (por ejemplo, una enzima). En una realización, un derivado del trifosfato es un gamma-tio-trifosfato. En una realización, un derivado es un fosforamidato. En las realizaciones, el derivado de un grupo o fracción que contiene fosfato, monofosfato, difosfato o trifosfato es como se describe en Murakami et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 5902 Sofia et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 7202 Lam et al. ACC, 2010, 54, 3187 Chang et al., ACS Med Chem Lett., 2011, 2, 130 Furman et al., Antiviral Res., 2011, 91, 120 Vernachio et al., ACC, 2011, 55, 1843 Zhou et al, AAC, 2011, 44, 76 Reddy et al., BMCL, 2010, 20, 7376 Lam et al., J. Virol., 2011, 85, 12334 Sofia et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 2481, Hecker et al., J. Med. Chem., 2008, 51, 2328o Rautio et al., Nature Rev. Drug. Discov., 2008, 7, 255.

El término "disfunción mitocondrial" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere a la actividad aberrante de la función de las mitocondrias, incluyendo, por ejemplo, la actividad aberrante de la cadena respiratoria,

los niveles de especies reactivas de oxígeno, la homeostasis del calcio, la muerte celular programada mediada por las mitocondrias, la fusión mitocondrial, la fisión mitocondrial, las concentraciones de lípidos en la membrana mitocondrial y/o la transición de permeabilidad mitocondrial. En algunas realizaciones, la disfunción mitocondrial es responsable de la causa subyacente de una deficiencia del complejo I.

5 Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad mitocondrial" se refiere a una enfermedad, trastorno o afección en la que la función de las mitocondrias de un sujeto se deteriora o es disfuncional. Los ejemplos de enfermedades mitocondriales que pueden tratarse con un compuesto o procedimiento descrito en el presente documento incluyen la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, el trastorno de Asperger, el trastorno autista, el trastorno bipolar, el cáncer, la miocardiopatía, la enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT, 10 incluyendo varios subtipos como CMT tipo 2b y 2b), Trastorno Desintegrativo Infantil (TDC), diabetes, epilepsia, Ataxia de Friedreich (FA), Neuropatía motora y sensorial hereditaria (HMSN), Enfermedad de Huntington, Síndrome de Keams-Sayre (KSS), Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON, también denominada Enfermedad de Leber, Atrofia Óptica de Leber (LOA) o Neuropatía Óptica de Leber (LON)), Enfermedad de Leigh o Síndrome de Leigh, degeneración macular, Miopatía Mitocondrial, lactacidosis e Ictus (MELAS), encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), enfermedades de la neurona motora, Epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF), neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa y ptosis (NARP), enfermedad de Parkinson, atrofia muscular peronea (PMA), trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS), acidosis tubular renal, trastorno de Rett, esquizofrenia y tipos de apoplejía.

20 El término "estrés oxidativo" se utiliza de acuerdo con su significado ordinario y se refiere a niveles aberrantes de especies reactivas de oxígeno.

Tal y como se utiliza en este documento, el término "animal" incluye, pero no se limita, a los seres humanos y a los vertebrados no humanos, como los animales salvajes, domésticos y de granja.

Tal como se utiliza aquí, el término "antagoniza" o "antagonizar" significa reducir o eliminar completamente un efecto, como una actividad de GPR^{109a}.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad efectiva de antirreceptor" de un compuesto puede medirse por la eficacia antirreceptor del compuesto. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de antirreceptor inhibe una actividad del receptor en al menos un 10 %, en al menos un 20 %, en al menos un 30 %, en al menos un 40 %, en al menos un 50 %, en al menos un 60 %, en al menos un 70 %, en al menos un 80 %, en al menos un 90 %, o en al menos un 95 %. En algunas realizaciones, una "cantidad efectiva de antirreceptor" es también una "cantidad terapéuticamente efectiva" por la que el compuesto reduce o elimina al menos un efecto de la GPR^{109a}. En algunas realizaciones, el efecto es el de la arrestina B. En algunas realizaciones, el efecto es el efecto mediado por la proteína G.

35 Tal como se utiliza aquí, el término "portador" significa un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra un compuesto. Los portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, como el agua y los aceites, incluidos los de origen petrolero, animal, vegetal o sintético, como el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite mineral, el aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos también pueden ser solución salina, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes, lubricantes y colorantes.

40 Tal como se utiliza aquí, el término "compuesto" significa todos los estereoisómeros, tautómeros e isótopos de los compuestos descritos en el presente documento.

45 Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos "que comprende" (y cualquier forma de comprender, como "comprender", "comprende" y "comprendido"), "que tiene" (y cualquier forma de tener, como "tienen" y "tiene"), "que incluye" (y cualquier forma de incluir, como "incluyen" e "incluye"), o "que contiene" (y cualquier forma de contener, como "contienen" y "contiene"), son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos o pasos del procedimiento adicionales y no citados.

50 Tal y como se utiliza en este documento, el término "contacto" significa el acercamiento de dos elementos en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, el "contacto" de un compuesto divulgado en el presente documento con un individuo o paciente o célula incluye la administración del compuesto a un individuo o paciente, como un humano, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga los compuestos o composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento.

Tal y como se utiliza aquí, el término "individuo" o "paciente", utilizado indistintamente, significa cualquier animal, incluyendo mamíferos, como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, como los humanos.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "actividad inhibidora", como la actividad enzimática o del receptor, significa reducir en cualquier cantidad medible la actividad de PINK1.

- 5 Tal y como se utiliza en este documento, la expresión "en necesidad del mismo" significa que el animal o mamífero ha sido identificado como que tiene una necesidad del procedimiento o tratamiento particular. En algunas realizaciones, la identificación puede ser por cualquier medio de diagnóstico. En cualquiera de los procedimientos y tratamientos descritos en el presente documento, el animal o mamífero puede estar necesitado de ellos. En algunas realizaciones, el animal o mamífero se encuentra en un entorno o se va a desplazar a un entorno en el que prevalece una enfermedad, un trastorno o una afección particular.
- Tal y como se utiliza aquí, la expresión "número entero de X a Y" significa cualquier número entero que incluya los puntos finales. Por ejemplo, la expresión "número entero de 1 a 5" significa 1, 2, 3, 4 o 5.
- 10 Tal y como se utiliza en este documento, el término "aislado" significa que los compuestos descritos en este documento se separan de otros componentes de (a) una fuente natural, como una planta o una célula, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética, como por ejemplo mediante técnicas convencionales.
- Tal como se utiliza aquí, el término "mamífero" significa un roedor (es decir, un ratón, una rata o un conejillo de indias), un mono, un gato, un perro, una vaca, un caballo, un cerdo o un humano. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano.
- 15 Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con tejidos de humanos y animales. En algunas realizaciones, "farmacéuticamente aceptable" significa que ha sido aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que figura en la Farmacopea de los Estados Unidos o en otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.
- 20 Tal como se utiliza aquí, la expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" incluye, pero no se limita a, sales de grupos ácidos o básicos. Los compuestos de naturaleza básica son capaces de formar una gran variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir sales que contengan aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, sulfúrico, tiosulfúrico, cítrico, maleico, acético, oxálico, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, bisulfito, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, borato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, bicarbonato, malonato, mesilato, esilato, napsidisilato, tosilato, besilato, ortofosfato, trifluoroacetato y pamoato (es decir., 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos que incluyen una fracción amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, amonio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro. La presente divulgación también incluye sales de amonio cuaternario de los compuestos descritos en el presente documento, donde los compuestos tienen una o más fracciones de amina terciaria.
- 35 Tal y como se utilizan aquí, los términos "prevención" o "prevenir" significan una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad, afección o trastorno particular.
- 40 Tal como se utiliza aquí, el término "profármaco" significa un derivado de un fármaco conocido de acción directa, cuyo derivado tiene características de administración y valor terapéutico mejorados en comparación con el fármaco, y se transforma en el fármaco activo mediante un proceso enzimático o químico. Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen derivados denominados profármacos, que pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o in vivo, a los compuestos madre. Los ejemplos de profármacos incluyen los compuestos de la divulgación descritos en el presente documento que contienen una o más fracciones moleculares añadidas a un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo del compuesto, y que cuando se administran a un paciente, se escinden in vivo para formar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la divulgación. La preparación y el uso de los profármacos se tratan en T. Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.
- 50 Tal y como se utiliza aquí, el término "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de un compuesto descrito en el presente documento en peso del aislado.
- 55 Tal y como se utiliza en este documento, la expresión "agente solubilizante" se refiere a los agentes que dan lugar a la formación de una solución micelar o una verdadera solución del fármaco.

Tal como se utiliza aquí, el término "solución/suspensión" significa una composición líquida en la que una primera porción del agente activo está presente en solución y una segunda porción del agente activo está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida.

5 Tal como se utiliza aquí, la expresión "sustancialmente aislado" significa un compuesto que está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se forma o detecta.

10 Tal como se utiliza aquí, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. El efecto terapéutico depende del trastorno tratado o del efecto biológico deseado. Como tal, el efecto terapéutico puede ser una disminución de la gravedad de los síntomas asociados con el trastorno y/o la inhibición (parcial o completa) de la progresión del trastorno, o la mejora del tratamiento, la curación, la prevención o la eliminación de un trastorno, o los efectos secundarios. La cantidad necesaria para provocar la respuesta terapéutica puede determinarse en función de la edad, la salud, la talla y el sexo del sujeto. Las cantidades óptimas también pueden determinarse basándose en el seguimiento de la respuesta del sujeto al tratamiento.

15 Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas en las que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) una afección fisiológica no deseada, un trastorno o una enfermedad, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. A efectos de la presente divulgación, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los síntomas; la disminución del ámbito de la afección, el trastorno o la enfermedad; la estabilización (es decir no empeoramiento) de la afección, el trastorno o la enfermedad; retraso en la aparición o ralentización de la afección, el trastorno o la progresión de la enfermedad; mejora del estado de la afección, el trastorno o la enfermedad o remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable; una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente perceptible por el paciente; o mejora de la afección, el trastorno o la enfermedad. El tratamiento incluye la obtención de una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye la prolongación de la supervivencia en comparación con la esperada si no se recibe el tratamiento. Por lo tanto, "tratamiento del enrojecimiento" o "tratamiento del enrojecimiento" significa una actividad que previene, alivia o mejora cualquiera de los fenómenos primarios o síntomas secundarios asociados al enrojecimiento.

20 Se aprecia además que ciertas características descritas en el presente documento, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. A la inversa, varias características que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

25 Se entiende que la presente divulgación abarca el uso, cuando sea aplicable, de estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la divulgación, así como mezclas de los mismos. Además, se entiende que los estereoisómeros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos de los compuestos de la divulgación, y sus mezclas, están dentro del ámbito de la divulgación. A modo de ejemplo no limitativo, la mezcla puede ser un racemato o la mezcla puede comprender proporciones desiguales de un estereoisómero particular sobre el otro. Además, los compuestos pueden proporcionarse como estereoisómeros sustancialmente puros, diastereómeros y estereoisómeros ópticos (como epímeros).

30 Debe tenerse en cuenta que cualquier forma de realización de la divulgación puede excluir opcionalmente una o más formas de realización a efectos de la reivindicación de la materia. Por ejemplo, la divulgación se refiere a aquellos compuestos que tienen la fórmula

35 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como los enantiómeros y los diastereómeros, se incluyen en el ámbito de la divulgación a menos que se indique lo contrario. Los compuestos que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los procedimientos de preparación de formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en el arte, como por ejemplo por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente divulgación. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos también se incluyen en el ámbito de la divulgación y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Cuando un compuesto con capacidad de estereoisomerismo o isomerismo geométrico se designa en su estructura o nombre sin referencia a configuraciones específicas *R/S* o *cis/trans*, se pretende que se contemplen todos esos isómeros.

40 La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la recristalización fraccionada utilizando un ácido de resolución quiral que sea un ácido orgánico ópticamente activo y formador de sal. Los agentes de resolución adecuados para los procedimientos de recristalización fraccionada incluyen, pero no se limitan a, ácidos ópticamente activos, como las formas D y L del ácido tartárico, el ácido diacetiltartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido

mandélico, el ácido málico, el ácido láctico y los diversos ácidos canfor sulfónicos ópticamente activos, como el ácido β -camfor sulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los procedimientos de cristalización fraccionada incluyen, pero no se limitan a, formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, 5 ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares. La resolución de las mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante la elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Los expertos en la materia pueden determinar las composiciones de disolventes de elución adecuadas.

Los compuestos también pueden incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan de la permuta de un enlace simple con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen, pero no se limitan a, pares de cetona-enol, pares de ácido amida-imídico, pares de lactama-láctico, pares de ácido amida-imídico, pares de enamina-imina, y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, incluyendo, pero sin limitarse a, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución adecuada.

Los compuestos también incluyen hidratos y solvatos, así como formas anhidras y no solvatadas.

Los compuestos también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos son aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno son el tritio y el deuterio.

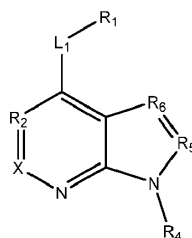
En algunas realizaciones, los compuestos, o sus sales, están sustancialmente aislados. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la divulgación. La separación sustancial puede incluir composiciones que contengan al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 97 %, o al menos un 99 % en peso del compuesto de la divulgación, o sal del mismo. Los procedimientos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

En algunas realizaciones, los compuestos, o las sales de los mismos o las composiciones que los comprenden no comprenden una o una combinación de cualquiera de las realizaciones enumeradas en el presente documento.

Los compuestos que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más átomos de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos de N-óxidos incluyen N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico) (véase, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience).

Se proporcionan realizaciones de varios compuestos y sales de los mismos. Cuando una variable no se cita específicamente, la variable puede ser cualquier opción descrita en el presente documento, salvo que se indique lo contrario o lo dicte el contexto.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

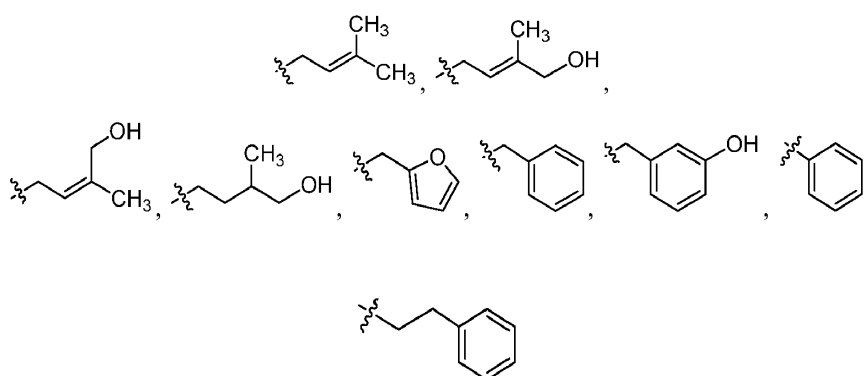


en la que X se selecciona independientemente entre un -CH-, -CHCH₃, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

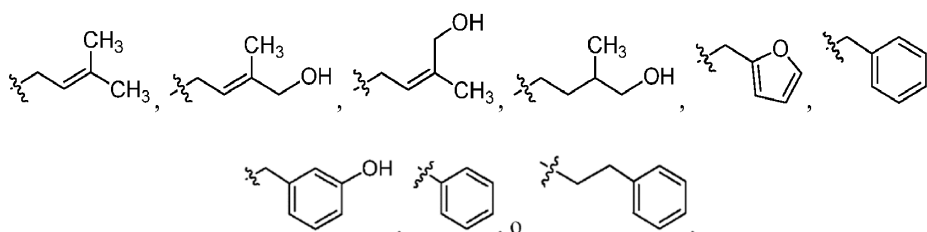
R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y donde si R⁴ es hidrógeno, entonces -L¹-R¹ no es hidrógeno,



5 o

En algunas realizaciones, X se selecciona independientemente de un carbono con un grupo metilo, etilo o butilo. En algunas realizaciones, X se selecciona independientemente entre



10

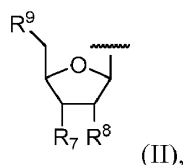
En algunas realizaciones, X es un grupo metilo. En algunas realizaciones, X es independientemente un hidrógeno, oxo, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X es independientemente seleccionado de un tetrahidrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatiolanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R⁴ es independientemente hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

15

20

En algunas realizaciones, R⁴ está independientemente sustituido con al menos un oxo; halógeno; -OH; -CH₂OH; -N₃; o monofosfato, difosfato, trifosfato, o un derivado del mismo.

En algunas realizaciones, R⁴ tiene la fórmula:



25

en la que,

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, oxo, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

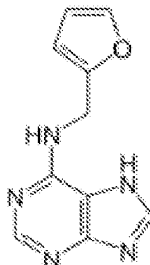
30

R⁹ es hidrógeno, oxo, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, o trifosfato sustituido o no sustituido.

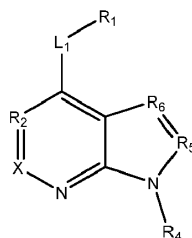
35

En algunas realizaciones, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o -OH; y R⁹ es un -OH, monofosfato, difosfato, trifosfato, o un derivado de los mismos.

5 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación no comprenden kinetina ni ninguna molécula que comprenda el monofosfato, el difosfato, el trifosfato o un derivado de los mismos según su posición en la posición R⁴. La kinetina tiene la siguiente fórmula



En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



10 en la que X se selecciona independientemente entre un -CH-, -CHCH₃, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

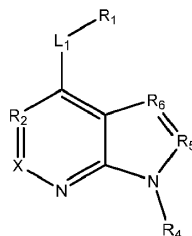
L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un grupo amino;

R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

R⁶ es un grupo amino.

20 En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



en la que X se selecciona independientemente entre un -CH-, -CHCH₃, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

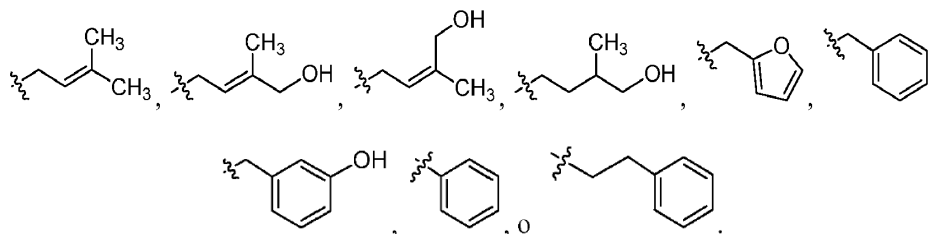
25 L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

30 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R² es un grupo amino;

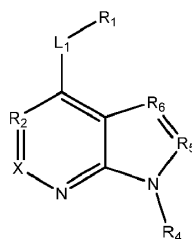
R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

R⁶ es un grupo amino; y donde si R⁴ es hidrógeno, entonces -L¹-R¹ no es hidrógeno,



5

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



10 donde X se selecciona independientemente de un -CH, -CHCH₃, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatiolanilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatiolanilo sustituido o no sustituido, de forma independiente ser sustituido por R⁹⁹, donde R⁹⁹ es como se describe en el presente documento, incluyendo formas de realización del mismo.

15

L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

20

R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un grupo amina;

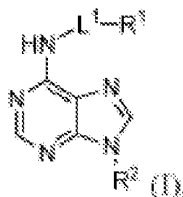
R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

25

R⁶ es un grupo amina; y en el que el compuesto no es un compuesto divulgado en Solicitud de patente de EE.UU. n° 61/763.444, presentada el 11 de febrero de 2013, La solicitud de patente de EE.UU. n° 61/845.529, presentada el 12 de julio de 2103o Solicitud PCT n° PCT/US2014/015863, presentada el 11 de febrero de 2014, o cualquier solicitud no provisional, presentada el 11 de febrero de 2014, en la que se reivindique su prioridad.

30

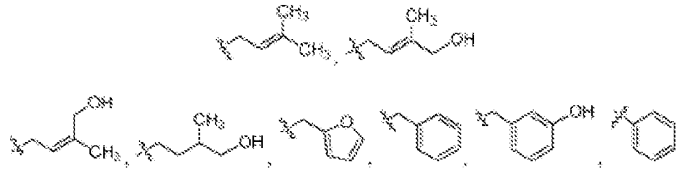
Se proporcionan aquí composiciones que tienen la fórmula:



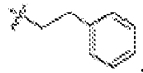
35

donde L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido. R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo

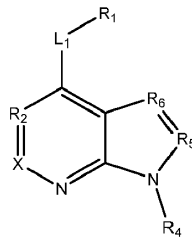
sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, si R² es hidrógeno, entonces -L¹-R¹ no es hidrógeno,



5 o



En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



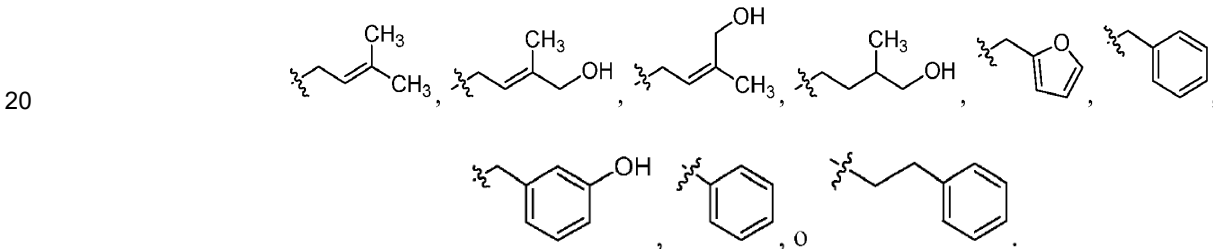
10 en la que X se selecciona independientemente entre un -CH-, -CHCH₃, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un grupo amina;

R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

R⁶ es un grupo amino; y donde si R⁴ es hidrógeno, entonces -L¹-R¹ no es hidrógeno,



Se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las fórmulas o realizaciones proporcionadas aquí, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que la necesita, administrando composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable y cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de cualquiera de las fórmulas o realizaciones proporcionadas en el presente documento, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad mitocondrial en un sujeto que la necesita, administrando composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable y cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de cualquiera de las fórmulas o realizaciones proporcionadas en el presente documento, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

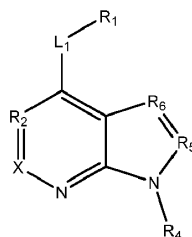
Se proporcionan aquí procedimientos para tratar o prevenir una deficiencia del complejo I en un sujeto que lo necesita, administrando composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable y cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de cualquiera de las fórmulas o realizaciones proporcionadas aquí, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 Se proporcionan aquí procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un sujeto que la necesita, administrando composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable y cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de cualquiera de las fórmulas o realizaciones proporcionadas aquí, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 Se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad de Leigh en un sujeto que la necesita, administrando composiciones farmacéuticas que incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable y cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de cualquiera de las fórmulas o realizaciones proporcionadas en el presente documento, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto y el uso de dicho compuesto en cualquiera de los procedimientos proporcionados aquí es la kinetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 15 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



- 20 en la que X se selecciona independientemente entre un -CH, -CHCH₃, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

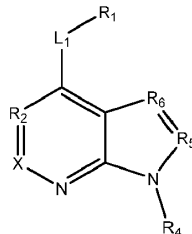
L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

- 25 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² se selecciona independientemente entre -CH o N;

R⁵ es un átomo de carbono saturado o una amina; y

R⁶ es un átomo de carbono saturado o N.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



- 30 donde X se selecciona independientemente de un -CH, -CHCH₃, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, de forma independiente ser sustituido por R⁹⁹,
 35 donde R⁹⁹ es como se describe en el presente documento, incluyendo formas de realización del mismo.
 40

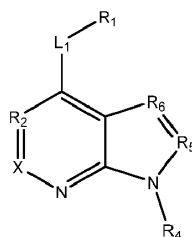
L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un grupo amina;

R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

R⁶ es un grupo amina; y en el que el compuesto no es un compuesto divulgado en los párrafos [0115] - [0117] de Solicitud de Patente de Estados Unidos nº 61/763.444, presentada el 11 de febrero de 2013, la solicitud de patente de EE.UU. nº 61/845.529, presentada el 12 de julio de 2013, o Solicitud PCT nº PCT/US2014/015863, presentada el 11 de febrero de 2014, o cualquier solicitud no provisional, presentada el 11 de febrero de 2014, que reivindique su prioridad.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



donde X se selecciona independientemente de un -CH-, -CHCH₃, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, 2,5-dihydro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, de forma independiente ser sustituido por R⁹⁹, donde R⁹⁹ es como se describe en el presente documento, incluyendo formas de realización del mismo.

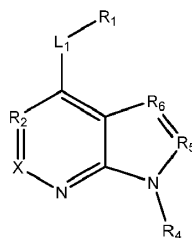
L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un grupo amina;

R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

R⁶ es un grupo amina; y en el que el compuesto no es un compuesto divulgado en los párrafos [0115] - [0117] de Solicitud de Patente de Estados Unidos nº 61/763.444, presentada el 11 de febrero de 2013, La solicitud de patente de EE.UU. nº 61/845.529, presentada el 12 de julio de 2013, o la solicitud PCT núm PCT/US2014/015863, presentada el 11 de febrero de 2014, o cualquier solicitud no provisional, presentada el 11 de febrero de 2014, en la que se reivindique su prioridad.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



donde X se selecciona independientemente de un -CH-, -CHCH₃, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

5 tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, de forma independiente ser sustituido por R⁹⁹, donde R⁹⁹ es como se describe en el presente documento, incluyendo formas de realización del mismo.

L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

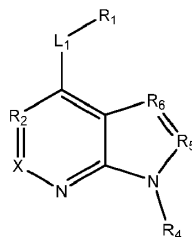
10 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un grupo amino;

15 R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

R⁶ es un grupo amino; y en el que el compuesto no es una realización divulgada en los párrafos [0115] - [0117] de Solicitud de Patente de EE.UU. n° 61/763.444, presentada el 11 de febrero de 2013, La solicitud de patente de EE.UU. n° 61/845.529, presentada el 12 de julio de 2103, o la solicitud PCT núm PCT/US2014/015863, presentada el 11 de febrero de 2014, o cualquier solicitud no provisional, presentada el 11 de febrero de 2014, que reivindique su prioridad.

20

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



25 donde X se selecciona independientemente de un -CH, -CHCH₃, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, de forma independiente ser sustituido por R⁹⁹, donde R⁹⁹ es como se describe en el presente documento, incluyendo formas de realización del mismo.

30

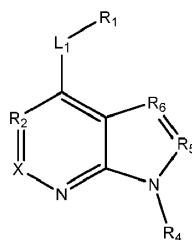
L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

35 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un N;

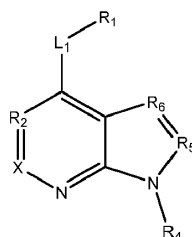
R⁵ es un N; y

40 R⁶ es un átomo de carbono saturado.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



- donde X es C-CH₃; L¹ es NH; R¹ es CH₂(2,5-dihidrofuranilo)-R⁹⁹; R² es N; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es N; y R⁶ es CH; donde R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, o trifosfato sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es independientemente un grupo metoxi. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es independientemente un grupo metilo.
- En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



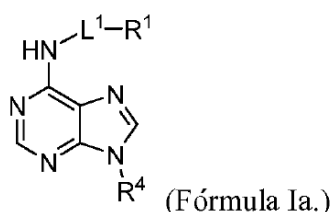
- donde X se selecciona independientemente de un -CH, -CHCH₃, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, un 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, de forma independiente ser sustituido por R⁹⁹, donde R⁹⁹ es como se describe en el presente documento, incluyendo realizaciones del mismo.

L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

- R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R² es un NH;

R⁵ es un átomo de carbono saturado; y

R⁶ es un grupo amino; y donde el compuesto no es un compuesto divulgado con la fórmula:

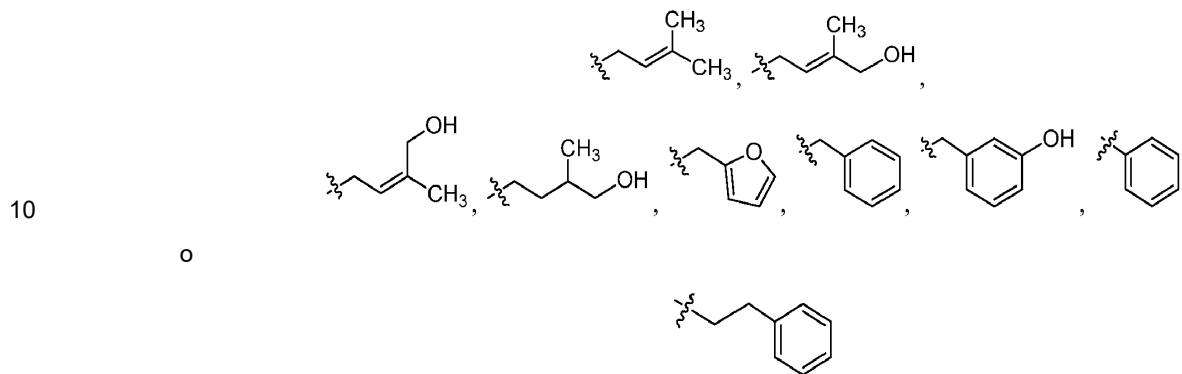


donde

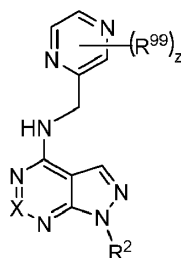
L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido;

5 R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

donde si R⁴ es hidrógeno, entonces -L¹-R¹ no es hidrógeno,



En algunas realizaciones, el compuesto de la presente divulgación tiene la fórmula:



15 donde X se selecciona independientemente de un -CH-, -CHCH₃, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienoilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienoilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, independientemente R⁹⁹-sustituido, donde R⁹⁹ es como se describe en el presente documento, incluyendo sus formas de realización. donde R² es H; y el símbolo z es un número entero seleccionado indistintamente entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; donde R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahydrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahydrotienoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihydrotienoilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, o trifosfato sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno.

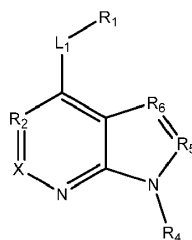
20

25

30

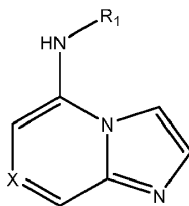
35

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:



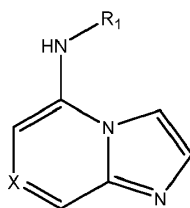
donde X es CH o C-CH₃; L¹ es NH; R⁶ es un carbono saturado; R⁴ es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁵ es un N; y R¹ es C (2,5-dihidrofuranilo)-R⁹⁹, donde R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, o trifosfato sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es un grupo metoxi. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es un hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es un grupo metilo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:



donde X es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, o trifosfato sustituido o no sustituido; en el que R¹ se selecciona independientemente entre un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, o CH₂ (2,5-dihidrofuranilo)-R⁹⁹, y R⁹⁹ es, independientemente, un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, trifosfato sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X es independientemente un hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:

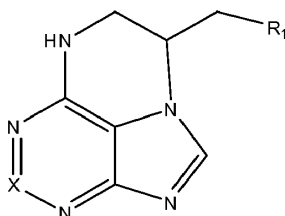


5 donde X es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, o trifosfato sustituido o no;

donde R¹ es CH₂ (2,5-dihidrofuranoil)-R⁹⁹;

15 donde R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, trifosfato sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X es independientemente un hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno.

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:



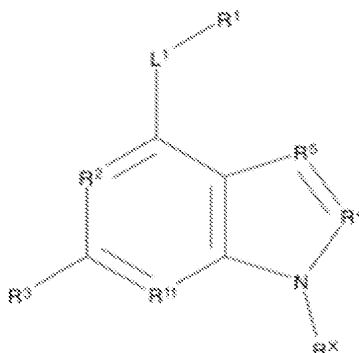
30 donde X es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, trifosfato sustituido o no sustituido o R⁹⁹-sustituido, donde R⁹⁹ se describe en el presente documento, incluidas sus formas de realización;

donde R¹ es (2,5-dihidrofuranoil)-R⁹⁹;

40 donde R⁹⁹ es independientemente un hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un oxo, un halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranoilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrofuranoilo sustituido o no sustituido, tetrahidrotienilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidrotienilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido,

ciclopentenilo sustituido o no sustituido, o 1,3-oxatolanilo sustituido o no sustituido, fosfato sustituido o no sustituido, monofosfato sustituido o no sustituido, difosfato sustituido o no sustituido, trifosfato sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, X es independientemente un hidrógeno.

- 5 En un primer aspecto se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que la necesita, el procedimiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto al paciente, donde el compuesto tiene la fórmula:



- 10 (Ib). L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, un alquenilo sustituido o no sustituido, un alquinilo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido. R¹ es hidrógeno, oxo, halógeno, -CX₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸-C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

- 15 R², R⁴, R⁵, R¹¹ son independientemente -N, -CH, -CD, o -C-L¹-R⁶ donde en R⁶ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NH₂, -NH₂-NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

- 20 R³ es independientemente H, D, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NH₂-NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

Rx es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

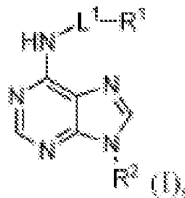
- 30 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NH₂-NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que la necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que la necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de kinetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad de Leigh en un sujeto que la necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad de Leigh en un sujeto que la necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de kinetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

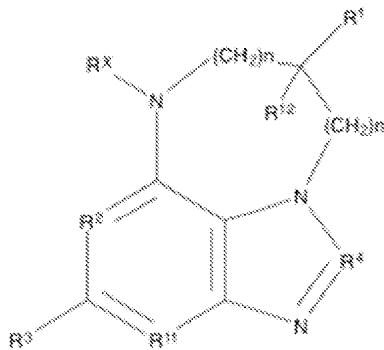
En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una deficiencia del complejo I en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una deficiencia del complejo I en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de kinetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas realizaciones, el compuesto no es kinetina. En algunas realizaciones, el compuesto no incluye compuestos de la siguiente fórmula:



donde L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido. R¹ es hidrógeno, oxo, halógeno, -CX₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONR⁷R⁸, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NR⁷R⁸, -N(O)m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R² es hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; donde R⁷ y R⁸ están enlazados al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; donde los símbolos m y v son independientemente 1 o 2y donde el símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4; y donde el símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula:



(IIa)

donde R¹ es hidrógeno, deuterio, oxo, halógeno, -CX₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m-NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, alquilo sustituido o no sustituido alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

R², R⁴, R¹¹ son independientemente -N, -CH, -CD, o -C-L¹-R⁶ donde en R⁶ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

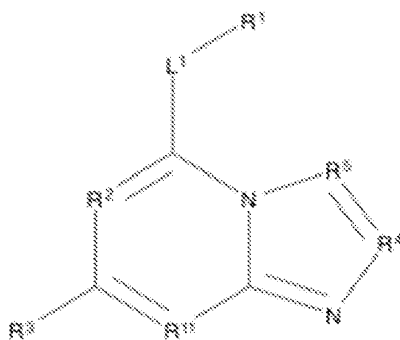
R³ es independientemente H, D, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

R_x es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F; y en el que

R¹² es independientemente H, D, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C=(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula



IIIa.

L¹ es un enlace, un alquileo sustituido o no sustituido, un alquenido sustituido o no sustituido, un alquililo sustituido o no sustituido, o un heteroalquileo sustituido o no sustituido.

5 R¹ es hidrógeno, deuterio, oxo, halógeno, -CX₃, -CN, -SO₂Cl, -SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONR⁷R⁸, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸-C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, alquilo sustituido o no sustituido alquenido sustituido o no sustituido, alquililo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

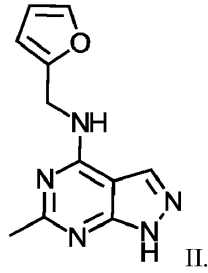
10 R², R⁴, R⁵, R¹¹ son independientemente -N, -CH, -CD, o -C-L¹-R⁶ donde en R⁶ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alquenido sustituido o no sustituido, alquililo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

25 R³ es independientemente H, D, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, SO_nR¹⁰, -SO_vNR⁷R⁸, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -ONR⁷R⁸, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NR⁷R⁸, -N(O)_m, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -NR⁷SO₂R¹⁰, -N(R⁷)C(O)R⁹, -NR⁷C(O)-OR⁹, -NR⁷OR⁹, -OCX₃, -OCHX₂, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, alquenido sustituido o no sustituido, alquililo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

35 Rx es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

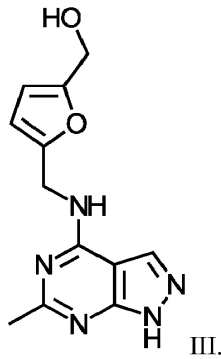
40 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂Cl, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando R⁷ y R⁸ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Los símbolos m y v son independientemente 1 o 2. El símbolo n es independientemente un número entero de 0 a 4. El símbolo X es independientemente -Cl, -Br, -I, o -F.

45 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la Fórmula:



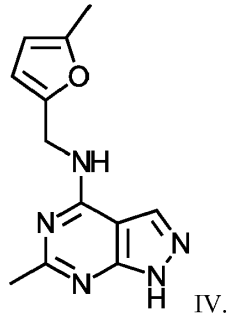
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula



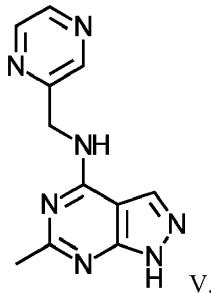
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

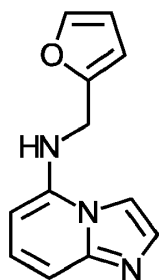
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

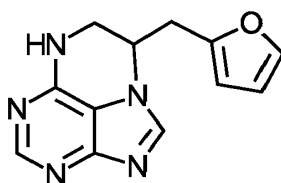
En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



VI.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



VII.

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se describe en el presente documento, la presente divulgación también proporciona composiciones, tales como, pero no limitadas a, composiciones farmacéuticas de cualquier compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos farmacéuticos comprenden un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden combinarse con otros compuestos o medicamentos. Los compuestos descritos actualmente pueden utilizarse, por ejemplo, para inhibir o mejorar la enfermedad de Parkinson y/o la enfermedad de Leigh y/o la cardiomiopatía en un sujeto que la necesite. En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, e Ib, o sus estereoisómeros, de Fórmula II, IIa, III, III a, IV, V, VI, o VII, y opcionalmente
 15 al menos otro compuesto para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Leigh en un sujeto que lo necesite. la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I o sus estereoisómeros, Fórmula IIa, II, III, IIIa, IV, V, VI, o VII y al menos otro compuesto que trata o previene una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que la necesita. La presente divulgación proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, e Ib o sus estereoisómeros, Fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, V, VI, o VII, y
 20 al menos otro compuesto que trata o previene una enfermedad mitocondrial en un sujeto que la necesita. La presente divulgación proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, e Ib o sus estereoisómeros, Fórmula II, IIa, III, IIIa, IV, V, VI, o VII, y al menos otro compuesto que trata o previene una cardiomiopatía en un sujeto que la necesita.

25 El (los) compuesto(s) puede(n) ser modificado(s) por procesos celulares o sintéticos para convertirse en un (los) compuesto(s) activo(s), que puede(n) actuar como sustrato para la enzima PINK1. En algunas realizaciones, el o los compuestos pueden ser modificados para incluir un grupo bifosfato o un grupo trifosfato. En algunas realizaciones, el o los compuestos activos son análogos del trifosfato de adenosina (ATP). En algunas realizaciones, el o los compuestos activos son análogos del trifosfato de kintina (KTP). En algunas realizaciones, el (los) compuesto(s) activo(s) puede(n) unirse al dominio quinasa N-terminal de PINK1. En algunas realizaciones, el (los) compuesto(s) activo(s) puede(n) unirse al dominio quinasa N-terminal de PINK1 con una mayor eficiencia catalítica que su sustrato endógeno ATP. En algunas realizaciones, el(los) compuesto(s) activo(s) puede(n) unirse al dominio quinasa N-terminal de PINK1 mutado o dañado, incluyendo pero no limitándose a los casos en los que PINK1 mutado o dañado
 30 no se une al ATP o no se une al ATP con la eficiencia catalítica endógena. Al actuar como precursor del (de los) compuesto(s) activo(s), el (los) compuesto(s) ha(n) aumentado la permeabilidad de la membrana, ya que el ATP, el KTP y sus análogos son impermeables a la membrana. Al actuar como sustrato, el (los) compuesto(s), una vez convertido(s) a la forma activa, puede(n) aumentar la actividad de PINK1. En los casos en los que PINK1 está mutada o dañada y no presenta niveles normales de actividad, el compuesto o los compuestos, una vez convertidos a la forma activa, pueden restaurar la actividad de PINK1.
 35

5 En consecuencia, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un sujeto que comprende administrar al sujeto uno o más compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad de Leigh en un sujeto que comprende administrar al sujeto uno o más compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o de Leigh comprende la mejora de los síntomas mediante la estimulación de PINK1 o de un PINK1 mutado.

10 En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son aquellas realizaciones expuestas en la solicitud PCT No PCT/US2014/015863, presentada el 11 de febrero de 2014.

15 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mitocondrial o una deficiencia del complejo I en un sujeto que lo necesita, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización divulgada en la solicitud PCT No PCT/US2014/015863, presentada el 11 de febrero de 2014 incluyendo todas las disposiciones de la misma. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad de Leigh en un sujeto que la necesita, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización divulgada en la solicitud PCT No PCT/US2014/015863, presentada el 11 de febrero de 2014, incluyendo todas las disposiciones de la misma. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad de Leigh en un sujeto que la necesita, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de kinetina o una sal, tautómero o isómero farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento para tratar una o más de las siguientes enfermedades mitocondriales en un sujeto: LHON, MELAS, y Charcot Marie Tooth. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar a un sujeto uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar a un sujeto un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que actúa como sustrato de PINK1 con uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el terapéutico para el colesterol es la niacina o el acifran. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que lo necesita.

30 En algunas realizaciones, uno o más compuestos descritos en el presente documento se administran a un sujeto. En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, IIIa, IV, V, VI, VII se administran a un sujeto que los necesita.

35 En algunas realizaciones, uno o más compuestos descritos en el presente documento se administran a un sujeto para el tratamiento o la prevención de la cardiomiopatía. En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, IIIa, IV, V, VI, VII (o sus respectivas sales farmacéuticas) se administran a un sujeto que los necesita. En algunas realizaciones, una o más sales farmacéuticas, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable, se administran a un sujeto que las necesita.

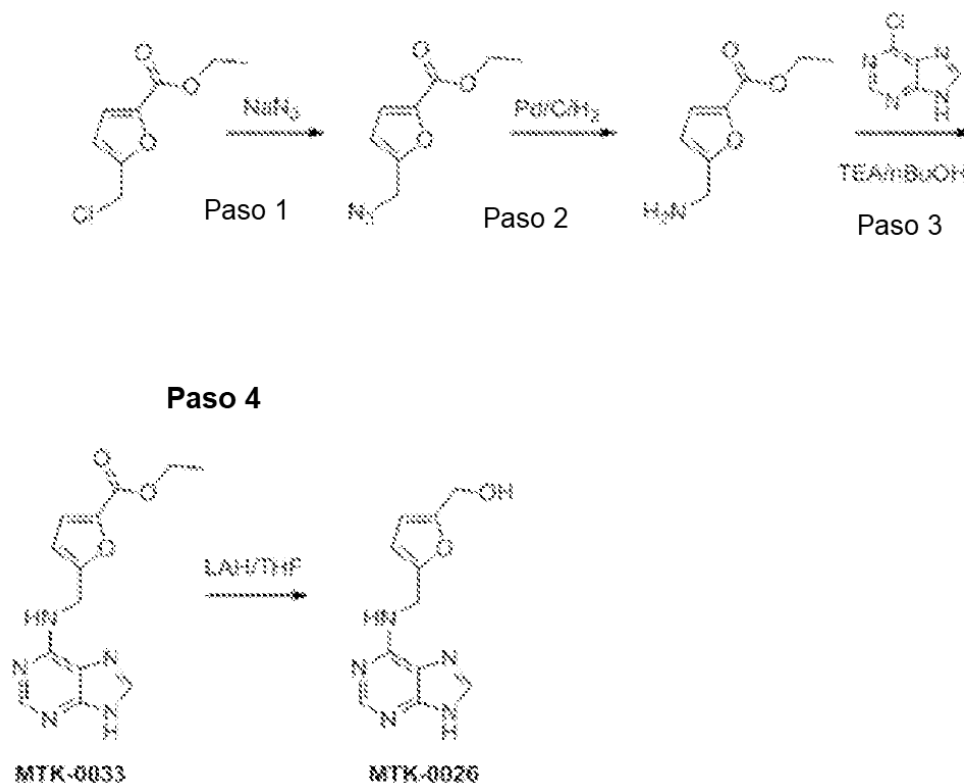
40 Aunque los compuestos descritos en el presente documento pueden mostrarse con estereoquímicas específicas alrededor de ciertos átomos, como R, S, *cis* o *trans*, los compuestos también pueden hacerse en la orientación opuesta o en una mezcla racémica.

45 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal farmacéutica del mismo de cualquier compuesto descrito en el presente documento.

50 Los compuestos descritos en el presente documento pueden hacerse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento y en los ejemplos. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden adaptarse en función de los compuestos deseados y descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el procedimiento de fabricación de los compuestos se realiza según los esquemas descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, este procedimiento puede utilizarse para hacer uno o más compuestos como se describe en el presente documento y será evidente para un experto en la técnica qué compuestos pueden hacerse según los procedimientos descritos en el presente documento.

55 En algunas realizaciones, se hace un compuesto de acuerdo con el esquema I

Esquema 1



Las condiciones y las temperaturas pueden variarse, o la síntesis puede realizarse de acuerdo con los ejemplos y los compuestos descritos en el presente documento.

- 5 Este esquema es un esquema sintético no limitante y la ruta sintética puede ser modificada como sería aparente para un experto en la técnica que lea la presente memoria descriptiva para producir uno o más de los compuestos descritos en el presente documento.

- 10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse de cualquier manera convencional por cualquier vía en la que sean activos. La administración puede ser sistémica, tópica u oral. Por ejemplo, la administración puede ser, entre otras, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, oral, bucal, sublingual u ocular, o intravaginal, por inhalación, por inyecciones de depósito o por implantes. El modo de administración puede depender de las condiciones o la enfermedad que se desea tratar. La selección de la vía específica de administración puede ser seleccionada o ajustada por el clínico de acuerdo con procedimientos conocidos por el clínico para obtener la respuesta clínica deseada.

- 15 En algunas realizaciones, puede ser deseable administrar uno o más compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, localmente a un área que necesita tratamiento. Esto puede lograrse, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un apósito para heridas después de la cirugía, por inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, en el que el implante es de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras.

- 20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse solos o en combinación (simultáneamente o en serie) con otros productos farmacéuticos. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse en combinación con otras terapias que inhiben, reducen o mejoran los síntomas de una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad mitocondrial y/o una cardiomiopatía. Los compuestos también pueden administrarse en combinación con terapias destinadas a tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades mitocondriales y/o cardiomiopatías, incluyendo, pero sin limitarse a, Levodopa, Sinemet, Requip, Mirapex, Symmetrel, Artane, Cogentin, Eldepril, Azilect, Tasmart, Comtan y Neupro. Los compuestos también pueden combinarse con uno o más agonistas de la dopamina y/o uno o más inhibidores de la COMT y/o uno o más anticolinérgicos. Los ejemplos de otros productos farmacéuticos o medicamentos son conocidos por un experto en la técnica e incluyen, pero no se limitan a los descritos en el presente documento.

Los medios y procedimientos de administración son conocidos en la técnica y un artesano puede consultar diversas referencias farmacológicas para orientarse (véase, por ejemplo, Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6ª edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980)).

5 La cantidad de compuesto a administrar es aquella cantidad que es terapéuticamente efectiva. La dosis a administrar dependerá de las características del sujeto a tratar, por ejemplo, el animal concreto tratado, la edad, el peso, el estado de salud, los tipos de tratamiento concurrentes, si los hay, y la frecuencia de los tratamientos, y puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica (por ejemplo, por el clínico). La dosis estándar de protamina puede utilizarse y ajustarse (es decir, aumentarse o reducirse) en función de los factores descritos
10 anteriormente. La selección del régimen de dosis específico puede ser seleccionada o ajustada o titulada por el clínico de acuerdo con los procedimientos conocidos por el clínico para obtener la respuesta clínica deseada.

La cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que será eficaz en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, afección o trastorno particular dependerá de la naturaleza y el alcance de la enfermedad, afección o trastorno, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Además, pueden emplearse
15 opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos óptimos de dosificación. La dosis precisa a emplear en las composiciones dependerá también de la vía de administración, y de la gravedad del trastorno, y deberá decidirse según el criterio del facultativo y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, un intervalo de dosis adecuado para la administración oral es, generalmente, desde aproximadamente 0,001 miligramos hasta aproximadamente 200 miligramos por kilogramo de peso corporal, desde aproximadamente 0,01 miligramos
20 hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, desde aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 70 miligramos por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 20 miligramos por kilogramo de peso corporal, o de aproximadamente 1 miligramos a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis oral es de
25 aproximadamente 5 miligramos por kilogramo de peso corporal.

En algunas realizaciones, los intervalos de dosificación adecuados para la administración intravenosa (i.v.) son de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 35 mg por kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para otros modos de administración pueden calcularse basándose en las dosis anteriores, tal y como saben los expertos en la materia. Por ejemplo, las dosis recomendadas para la administración intranasal, transmucosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica o por inhalación están en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente
30 200 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales. Estos modelos y sistemas animales son bien conocidos en la técnica.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse para su administración parenteral por inyección, como por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Los compuestos pueden ser administrados por infusión continua por vía subcutánea durante un período de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas. Las formulaciones inyectables pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, como en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante opcionalmente añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En algunas realizaciones, el inyectable está en forma de acción corta, depósito o implante y formas de gránulos inyectadas por vía subcutánea o intramuscular. En algunas realizaciones, la forma de dosificación parenteral tiene la forma de una solución, suspensión, emulsión o polvo seco.

Para la administración oral, los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse combinando los compuestos con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte. Dichos portadores permiten formular los compuestos en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, líquidos, geles, jarabes, cachés, gránulos, polvos, gránulos, lechadas, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas o aceitosas, y similares, para su ingestión oral por parte del paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse, por ejemplo, añadiendo un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, rellenos como azúcares, incluyendo, pero no limitándose a, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparados de celulosa como, pero no limitándose a, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes desintegradores, como, por ejemplo, la polivinilpirrolidona reticulada, el agar o el ácido algínico o una sal del mismo, como el alginato de sodio.

Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes como la fructosa, el aspartamo o la sacarina; agentes aromatizantes como la menta, el aceite de gaulteria o la cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Además, cuando se presentan en forma de comprimidos o píldoras, las composiciones pueden estar recubiertas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto conductor osmóticamente activo también son adecuadas para los compuestos administrados por vía oral. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son convenientemente de grado farmacéutico.

Los núcleos de grageas pueden estar provistos de revestimientos adecuados. Para ello, pueden utilizarse soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o a los recubrimientos de las grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen, pero no se limitan a, cápsulas con cierre a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas con cierre a presión pueden contener los principios activos en mezcla con cargas como la lactosa, aglutinantes como los almidones, y/o lubricantes como el talco o el estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizadores.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos o comprimidos para deshacer en la boca formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en forma de presentación de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada como la lactosa o el almidón.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden ser formulados en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, que contengan bases convencionales para supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden formularse en composiciones vaginales como cremas vaginales, supositorios, pesarios, anillos vaginales y dispositivos intrauterinos.

En la administración transdérmica, los compuestos pueden ser aplicados a un yeso, o pueden ser aplicados por sistemas terapéuticos transdérmicos que son consecuentemente suministrados al organismo. En algunas realizaciones, los compuestos están presentes en cremas, soluciones, polvos, emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, semisólidos, ungüentos, pastas, geles, jaleas y espumas, o en parches que contienen cualquiera de ellos.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden formularse como una preparación de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Las inyecciones de depósito pueden administrarse a intervalos de 1 a 6 meses o más. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede utilizar una bomba (véase Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 1987, 14, 201 Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507 Saudek et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574). En algunas realizaciones, pueden utilizarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Ratón, Fl. (1974) Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984) Ranger et al., J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy et al., Science, 1985, 228, 190 Durante et al., Ann. Neurol, 1989, 25, 351 Howard et al., J. Neurosurg., 1989, 71, 105). En otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse en las proximidades del objetivo de los compuestos descritos en el presente documento, como el hígado, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 1, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada discutidos en la revisión de Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533) pueden ser utilizados.

- También es conocido en el arte que los compuestos pueden estar contenidos en tales formulaciones con diluyentes farmacéuticamente aceptables, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, surfactantes, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, humidificadores, solubilizantes, conservantes y similares. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes adecuados en fase sólida o de gel. Ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de la celulosa, gelatina y polímeros como los polietilenglicoles. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse con agentes que incluyen, pero no se limitan a, analgésicos tópicos (por ejemplo, lidocaína), dispositivos de barrera (por ejemplo, GelClair) o enjuagues (por ejemplo, Caphosol).
- En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase, Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533 Treat et al., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989) López-Berestein, ibidem, pp. 317-327; véase en general ibid.).
- Las composiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, composiciones orales no absorbidas. Las composiciones adecuadas también incluyen, pero no se limitan a la solución salina, el agua, las soluciones de ciclodextrina y las soluciones tamponadas de pH 3-9.
- Los compuestos descritos en el presente documento, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse con numerosos excipientes que incluyen, pero no se limitan a, agua purificada, propilenglicol, PEG 400, glicerina, DMA, etanol, alcohol bencílico, ácido cítrico/citrato de sodio (pH3), ácido cítrico/citrato de sodio (pH5), tris(hidroximetil)amino metano HCl (pH7,0), solución salina al 0,9 % y solución salina al 1,2 %, y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el excipiente se elige entre propilenglicol, agua purificada y glicerina.
- En algunas realizaciones, la formulación puede ser liofilizada hasta convertirse en un sólido y reconstituida con, por ejemplo, agua antes de su uso.
- Cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, a un animal para uso veterinario o a un humano para uso clínico) los compuestos pueden administrarse en forma aislada.
- Cuando se administran a un humano, los compuestos pueden ser estériles. El agua es un portador adecuado cuando el compuesto de Fórmula I se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como soportes líquidos, especialmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, pueden contener también pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH.
- Las composiciones aquí descritas pueden adoptar la forma de una solución, suspensión, emulsión, comprimido, píldora, gránulo, cápsula, cápsula que contiene un líquido, polvo, formulación de liberación sostenida, supositorio, aerosol, spray o cualquier otra forma adecuada para su uso. Los ejemplos de soportes farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.
- En algunas realizaciones, los compuestos se formulan de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración a los seres humanos. Normalmente, los compuestos son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para la administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local como la lidocaína para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Por lo general, los ingredientes se suministran por separado o mezclados en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como polvo seco liofilizado o concentrado sin agua en un recipiente hermético como una ampolla o una bolsita que indica la cantidad de agente activo. Cuando el compuesto se va a administrar por infusión, se puede dispensar, por ejemplo, con una botella o bolsa de infusión que contenga agua o solución salina estéril de grado farmacéutico. Cuando el compuesto se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes se mezclen antes de la administración.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación unitaria. En esta forma, la composición puede dividirse en dosis unitarias que contengan cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación o un kit envasado, el paquete o el kit contiene cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una cápsula, un caché o un comprimido propiamente dicho, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas formas de envasado.
- En algunas realizaciones, una composición de la presente divulgación está en forma de líquido en el que el agente activo está presente en solución, en suspensión, como emulsión o como solución/suspensión. En algunas

realizaciones, la composición líquida está en forma de gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa. En otras realizaciones, la composición se presenta en forma de pomada.

5 En algunas realizaciones, la composición está en forma de artículo sólido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición oftálmica es un artículo sólido que puede insertarse en una ubicación adecuada en el ojo, como entre el ojo y el párpado o en el saco conjuntival, donde libera el agente activo como se describe, por ejemplo, Pat. de EE.UU. N° 3.863.633; Pat. de EE.UU. N° 3.867.519; Pat. de EE.UU. N° 3.868.445; Pat. de EE.UU. N° 3.960.150; Pat. de EE.UU. N° 3.963.025; Pat. de EE.UU. N° 4.186.184; Pat. de EE.UU. N° 4.303.637; Pat. de EE.UU. N° 5.443.505; y Pat. de EE.UU. N° 5.869.079. La liberación de dicho artículo suele producirse en la córnea, ya sea a través del líquido lagrimal que baña la superficie de la córnea, o directamente en la propia córnea, con la que el artículo sólido suele estar en íntimo contacto. Los artículos sólidos aptos para ser implantados en el ojo de esta manera suelen estar compuestos principalmente por polímeros y pueden ser bioerodibles o no bioerodibles. Los polímeros bioerodibles que pueden utilizarse en la preparación de implantes oculares que lleven uno o más de los compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a poliésteres alifáticos tales como polímeros y copolímeros de poli(glicolida), poli(lactida), poli(epsilon-caprolactona), poli(hidroxitirato) y poli(hidroxiclaurato), poliaminoácidos, poliolefinas, polianhídridos, policarbonatos alifáticos y poliéteres de lactona. Entre los polímeros no bioerodibles adecuados se encuentran los elastómeros de silicona.

10 Las composiciones aquí descritas pueden contener conservantes. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sustancias que contienen mercurio, como las sales fenilmercuríicas (por ejemplo, acetato, borato y nitrato fenilmercuríicos) y el timerosal; dióxido de cloro estabilizado; compuestos de amonio cuaternario como el cloruro de benzalconio, el bromuro de cetiltrimetilamonio y el cloruro de cetilpiridinio; la imidazolidinil urea; parabenos como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno, y sus sales; fenoxietanol; clorofenoxietanol; fenoxipropanol; clorobutanol; clorocresol; alcohol feniletílico; EDTA disódico; y ácido sórbico y sus sales.

15 Opcionalmente, se pueden incluir uno o más estabilizadores en las composiciones para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Los estabilizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes quelantes o agentes complejantes, como, por ejemplo, el agente complejante de calcio ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Por ejemplo, puede incluirse en la composición una cantidad adecuada de EDTA o una sal del mismo, por ejemplo, la sal disódica, para complejizar el exceso de iones de calcio y evitar la formación de gel durante el almacenamiento. El EDTA o una sal del mismo puede incluirse adecuadamente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %. En las realizaciones que contienen un conservante distinto del EDTA, el EDTA o una sal del mismo, más particularmente el EDTA disódico, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,1 % en peso.

20 También pueden incluirse uno o más antioxidantes en las composiciones. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, el ácido ascórbico, el metabisulfito de sodio, el bisulfito de sodio, la acetilcisteína, el policuaternario-1, el cloruro de benzalconio, el timerosal, el clorobutanol, el metilparabeno, el propilparabeno, el alcohol feniletílico, el edetato disódico, el ácido sórbico u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Tales conservantes se emplean típicamente a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1,0 % en peso.

25 En algunas realizaciones, los compuestos son solubilizados al menos en parte por un agente solubilizante aceptable. Algunos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo el polisorbato 80, pueden ser útiles como agentes solubilizantes, al igual que los glicoles oftálmicamente aceptables, los poliglicoles, por ejemplo el polietilenglicol 400 (PEG-400), y los éteres de glicol.

30 Los agentes solubilizantes adecuados para las composiciones en solución y en solución/suspensión son las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas adecuadas pueden elegirse entre α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, alquilciclodextrinas (por ejemplo, metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, dietil-p-ciclodextrina), hidroxialquilciclodextrinas (por ejemplo, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil-p-ciclodextrina), carboxialquilciclodextrinas (por ejemplo, carboximetil- β -ciclodextrina), sulfoalquiléteres de ciclodextrina (por ejemplo, sulfobutil- β -ciclodextrina), y similares. Las aplicaciones oftálmicas de las ciclodextrinas se han revisado en Rajewski et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, 85, 1155-1159.

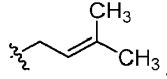
35 En algunas realizaciones, la composición contiene opcionalmente un agente de suspensión. Por ejemplo, en aquellas realizaciones en las que la composición es una suspensión o solución/suspensión acuosa, la composición puede contener uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua como los polímeros celulósicos, por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua como los polímeros reticulados que contienen carboxilo.

40 Pueden incluirse en las composiciones uno o más agentes de ajuste del pH y/o agentes tamponadores aceptables, incluyendo ácidos como el acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases como el hidróxido de sodio, el fosfato de sodio, el borato de sodio, el citrato de sodio, el acetato de sodio, el lactato de sodio y el tris-hidroximetilaminometano; y tamponadores como el citrato/dextrosa, el bicarbonato de sodio y el cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

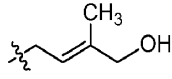
- Una o más sales aceptables pueden ser incluidas en las composiciones de la divulgación en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen, pero no se limitan a, las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito. En algunas realizaciones, las sales incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio. En algunas realizaciones, la sal es cloruro de sodio.
- Opcionalmente se pueden incluir en las composiciones uno o más tensioactivos aceptables, preferentemente tensioactivos no iónicos, o co-solventes para mejorar la solubilidad de los componentes de las composiciones o para impartir estabilidad física, o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquiléteres y éteres de alquilfenilo de polioxietileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40; polisorbato 20, 60 y 80; tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic® F-68, F84 y P-103); ciclodextrina; u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Típicamente, tales co-solventes o surfactantes se emplean en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso.
- La presente divulgación también proporciona paquetes o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos de uno o más compuestos descritos en el presente documento. Opcionalmente, se puede asociar a dicho(s) recipiente(s) un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, el uso o la venta para la administración humana para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit contiene más de un compuesto descrito en el presente documento en uno o varios recipientes. En algunas realizaciones, el kit comprende un compuesto descrito en el presente documento en una forma de dosificación inyectable única, como una dosis única dentro de un dispositivo inyectable como una jeringa con una aguja. En algunas realizaciones, el kit comprende un compuesto descrito en el presente documento en múltiples formas de dosificación inyectables en uno o una pluralidad de recipientes separados.
- La presente divulgación también proporciona uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del enrojecimiento y/o de un mamífero o sujeto.
- La presente divulgación también proporciona uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero o sujeto.
- La presente divulgación también proporciona uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mitocondrial en un mamífero o sujeto.
- La presente divulgación también proporciona uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o defecto del complejo I en un mamífero o sujeto.
- La presente divulgación también proporciona uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Leigh en un mamífero o sujeto.
- La presente divulgación también proporciona uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero o sujeto.
- En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica que comprende los compuestos descritos en el presente documento, o las sales farmacéuticamente aceptables aquí, son neosustratos de PINK1. En algunas realizaciones, el neosustrato no es kinetina. En algunas realizaciones, el neosustrato no es kinetina ribósido. En algunas realizaciones, el neosustrato no es monofosfato de kinetina ribósido 5'. En algunas realizaciones, el neosustrato no es kinetina ribósido 5' difosfato. En algunas realizaciones, el neosustrato no es kinetina ribósido 5' trifosfato. En algunas realizaciones, el neosustrato no es un derivado (por ejemplo, un profármaco) de la kinetina, el ribósido de kinetina, el monofosfato de kinetina, el difosfato de kinetina o el trifosfato de kinetina. En algunas realizaciones, el neosustrato no es N6-(delta 2-Isopentenil)-adenina. En algunas realizaciones, el neosustrato no es N6-(delta 2-Isopentenil)-adenosina, N6-(delta 2-Isopentenil)-adenosina 5' monofosfato, N6-(delta 2-Isopentenil)-

adenosina 5' difosfato, N6-(delta 2-Isopentenil)-adenosina 5' trifosfato, o un derivado (por ejemplo, profármaco) de los mismos. En algunas realizaciones, el neosustrato no es una citoquinina. En algunas realizaciones, el neosustrato no es un citoquinín ribosido, citoquinín ribosido 5' monofosfato, citoquinín ribosido 5' difosfato, citoquinín ribosido 5' trifosfato, o un derivado (por ejemplo, profármaco) de los mismos.

5 En algunas realizaciones, -L¹-R¹ no es hidrógeno. En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

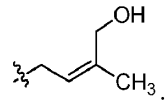


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

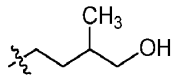


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

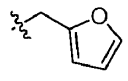
10



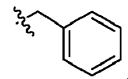
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



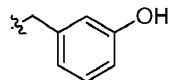
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



15 En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

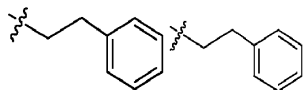


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

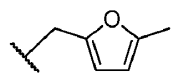
20



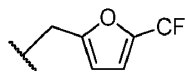
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



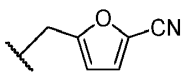
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



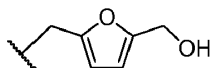
25 En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



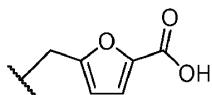
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



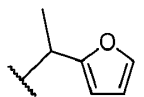
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



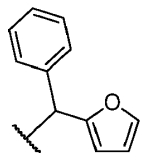
5 En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

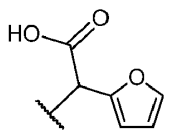


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

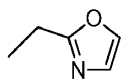


10

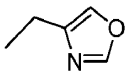
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



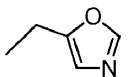
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



15 En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

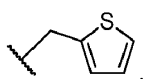


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

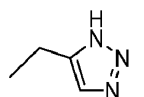


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

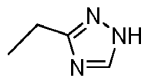
20



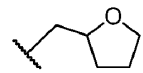
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



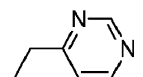
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



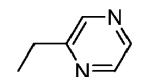
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



5 En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

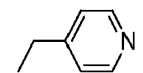


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

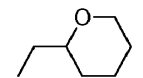


En las realizaciones, -L¹-R¹ no es

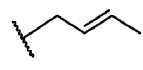
10



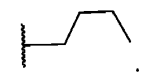
En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



15 En las realizaciones, -L¹-R¹ no es



Para todos y cada uno de los procedimientos descritos en el presente documento, el mamífero o sujeto puede ser un mamífero o sujeto que lo necesite.

20 La presente divulgación también proporciona el uso de uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, en la modulación de PINK1.

25 Tal y como se utiliza aquí, la "modulación" puede referirse a la inhibición o al aumento de una actividad específica. Por ejemplo, la modulación de la actividad de PINK1 puede referirse a la inhibición y/o activación de las actividades dependientes de PINK1, como la disminución del reclutamiento de Parkin. En algunas realizaciones, la modulación se refiere a la inhibición o activación del reclutamiento de Parkin. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento activan la actividad de PINK1 en un factor de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %. La actividad de PINK1 puede medirse por cualquier procedimiento, incluyendo pero no limitándose a los procedimientos descritos en el presente documento.

30 Los compuestos descritos en el presente documento son neosustratos de PINK1. La capacidad de los compuestos para estimular o inhibir la actividad de PINK1 puede medirse mediante cualquier ensayo conocido en la técnica utilizado para detectar el reclutamiento de Parkin o la fosforilación de PINK1, o la ausencia de dicha señalización/actividad. "Actividad de PINK1" se refiere a la capacidad de PINK1 de fosforilar cualquier sustrato. Dicha actividad puede medirse, por ejemplo, en una(s) célula(s), expresando una PINK1 mutante, administrando los compuestos aquí divulgados y midiendo el grado en que las células que expresan la PINK1 mutante fueron capaces de fosforilar un sustrato enzimáticamente activo en comparación con una(s) célula(s) que expresan la PINK1 de tipo salvaje.

La actividad de PINK1 puede medirse por los cambios en el tiempo necesario para reclutar el 50 % de un sustrato ("R50"). En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 % o 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 2 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 3 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 4 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 6 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 7 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 8 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 9 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 35 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 45 % a aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %. En algunas realizaciones, los compuestos reducen un R50 en un factor de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %.

Los plásmidos que expresan PINK1 pueden transfectarse en una célula aislada y expresarse en una célula aislada, expresarse en una membrana derivada de una célula, expresarse en un tejido o en un animal. Por ejemplo, se pueden utilizar células neuronales, células del sistema inmunitario, células transformadas o membranas para probar la actividad de PINK1 descrita anteriormente. La modulación se comprueba mediante uno de los ensayos in vitro o in vivo descritos en el presente documento. También pueden utilizarse otros ensayos generalmente conocidos para probar los compuestos. La transducción de señales también puede examinarse in vitro con reacciones solubles o en estado sólido, utilizando una molécula química como un dominio extracelular de un receptor unido covalentemente a un dominio de transducción de señales heterólogo, o un dominio extracelular heterólogo unido covalentemente al dominio transmembrana y/o citoplasmático de un receptor. Además, los dominios de unión al ligando de la proteína de interés pueden utilizarse in vitro en reacciones solubles o en estado sólido para ensayar la unión al ligando.

Unión del ligando a un PINK1. La unión puede realizarse en solución, en una membrana bicapa, unida a una fase sólida, en una monocapa lipídica o en vesículas. Por ejemplo, en un ensayo, la unión del ligando natural a su receptor se mide en presencia de un modulador candidato, como el compuesto aquí descrito. Alternativamente, la unión del modulador candidato puede medirse en presencia del ligando natural. A menudo se utilizan ensayos competitivos que miden la capacidad de un compuesto para competir con la unión del ligando natural al receptor. La unión puede comprobarse midiendo, por ejemplo, los cambios en las características espectroscópicas (por ejemplo, fluorescencia, absorbancia, índice de refracción), los cambios hidrodinámicos (por ejemplo, la forma) o los cambios en las propiedades cromatográficas o de solubilidad.

La actividad de los compuestos también puede medirse mediante ensayos que implican el reclutamiento de β -arrestina. La β -arrestina sirve como una proteína reguladora que se distribuye por todo el citoplasma en las células no activadas. La unión del ligando a un GPR109a apropiado se asocia con la redistribución de la β -arrestina desde el citoplasma a la superficie celular, donde se asocia con el GPR109a. Así, la activación del receptor y el efecto de los moduladores candidatos sobre la activación del receptor pueden evaluarse mediante el seguimiento del reclutamiento de la β -arrestina a la superficie celular. Esto se realiza frecuentemente transfectando una proteína de fusión β -arrestina marcada (por ejemplo, β -arrestina-proteína verde fluorescente (GFP)) en las células y monitorizando su distribución mediante microscopía confocal (véase, por *ejemplo*, Groarke et al., J. Biol. Chem. 274(33):23263-69 (1999)).

Otra tecnología que puede utilizarse para evaluar las interacciones GPR109a-proteína en células vivas implica la transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia (BRET). Una discusión detallada sobre el BRET se puede encontrar en Kroeger et al., J. Biol. Chem., 276(16):12736-43 (2001).

Otros ensayos pueden implicar la determinación de la actividad de los receptores que, cuando son activados por la unión del ligando, resultan en un cambio en el nivel de nucleótidos cíclicos intracelulares, por ejemplo, el AMPc, mediante la activación o inhibición de efectores descendentes como la adenilato ciclasa. En una realización, los cambios en el AMPc intracelular pueden medirse mediante inmunoensayos. El procedimiento descrito en

Offermanns & Simon, J. Biol. Chem. 270:15175-15180 (1995) puede utilizarse para determinar el nivel de AMPc. Además, el procedimiento descrito en Felley-Bosco et al., Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol. 11:159-164 (1994) puede utilizarse para determinar el nivel de GMPc. Además, un kit de ensayo para medir AMPc se describe en U.S. Pat. N° 4.115.538.

5 En otra realización, se pueden medir los niveles de transcripción para evaluar los efectos de un compuesto de prueba en la transducción de señales inducida por un ligando. Una célula huésped que contiene la proteína de interés se pone en contacto con un compuesto de prueba en presencia del ligando natural durante un tiempo suficiente para que se produzcan interacciones, y luego se mide el nivel de expresión del gen. La cantidad de tiempo para llevar a cabo dichas interacciones puede determinarse empíricamente, por ejemplo, ejecutando un curso de tiempo y midiendo el nivel de transcripción en función del tiempo. La cantidad de transcripción puede medirse utilizando cualquier procedimiento que los expertos en la materia conozcan como adecuado. Por ejemplo, la expresión de ARNm de la proteína de interés puede detectarse mediante northern blots o sus productos polipeptídicos pueden identificarse mediante inmunoensayos. Alternativamente, se pueden utilizar ensayos basados en la transcripción utilizando genes reporteros como se describe en Pat. de EE.UU. N° 5.436.128. Los genes informadores pueden ser, por ejemplo, cloranfenicol acetiltransferasa, luciferasa de luciérnaga, luciferasa bacteriana, β -galactosidasa y fosfatasa alcalina. Además, la proteína de interés puede usarse como reportero indirecto mediante la unión a un segundo reportero, como la proteína verde fluorescente (véase, por ejemplo, Mistili & Spector, Nature Biotechnology 15:961-964 (1997)).

20 La cantidad de transcripción se compara entonces con la cantidad de transcripción en la misma célula en ausencia del compuesto de prueba, o puede compararse con la cantidad de transcripción en una célula sustancialmente idéntica que carece de la proteína de interés. Una célula sustancialmente idéntica puede derivarse de las mismas células a partir de las cuales se preparó la célula recombinante, pero que no habían sido modificadas por la introducción de ADN heterólogo. Cualquier diferencia en la cantidad de transcripción indica que el compuesto de prueba ha alterado de alguna manera la actividad de la proteína de interés.

25 También se pueden utilizar ensayos adicionales. Por ejemplo, la actividad del compuesto puede medirse en un ensayo basado en células. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico que codifica la GPR109a, como la accesión NP_808219.1, puede incorporarse a un vector de expresión y transfectarse o transformarse en una célula. En algunas realizaciones, el vector de expresión es un plásmido o un virus. En algunas realizaciones, la expresión de la molécula de ácido nucleico está vinculada operativamente a un promotor. El promotor puede ser constitutivo o responder a un fármaco u otro elemento de respuesta para que la expresión pueda ser controlada. El tipo de vector de expresión no es crítico y se puede utilizar cualquier vector de expresión que sea adecuado para el tipo de célula. En algunas realizaciones, el plásmido es pCMV-ProLink. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En algunas realizaciones, la célula es una célula de ovario de hámster chino (CHO-1). En algunas realizaciones, la célula es una célula CHO-1 de la línea parental EA-arrestina, que está disponible en DiscoverX Corporation (Fremont, CA). La expresión del receptor puede ser estable para que se puedan seleccionar líneas celulares estables. La selección de líneas celulares receptoras que se expresen de forma estable puede realizarse con procedimientos rutinarios, como la selección de la expresión bajo G418 (Geneticin). La expresión del receptor también puede ser transitoria.

40 Después de que el receptor se exprese en una célula, las células pueden ser cultivadas en medios adecuados en la placa celular apropiada. Las células pueden ser sembradas, por ejemplo, a 5000-10000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos. En algunas realizaciones, las células se colocan en una cantidad aproximada de 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 o 10000 células por pocillo. Las placas pueden tener cualquier número de pocillos y el número de células puede modificarse en consecuencia.

45 En algunas realizaciones, para medir la actividad del AMPc que está mediada por el receptor, las respuestas pueden determinarse midiendo los cambios en el AMPc intracelular utilizando. El AMPc puede medirse por cualquier procedimiento o kit conocido. Ejemplos de un kit que puede ser utilizado, incluyen pero no se limitan a, CisBio HTRF cAMP HiRange kit (cat # 62AM6PEJ) basado en la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Los compuestos (por ejemplo, de prueba o de control) pueden ponerse en contacto con las células durante un período de tiempo y luego se puede medir el AMPc.

50 En algunas realizaciones, el efecto de un compuesto sobre la modulación de PINK1 se medirá utilizando células que expresen versiones mutantes y de tipo salvaje de PINK1. PINK1 es generalmente conocido. En algunas realizaciones, se mide el rescate enzimático. Los experimentos de rescate enzimático son experimentos en los que las células que expresan formas mutadas de la PINK1 con actividad enzimática reducida o deficiente se ponen en contacto con compuestos de la presente divulgación y son capaces de reactivar la actividad enzimática de la PINK1 mutada. Se conocen las moléculas PINK1. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son capaces de rescatar enzimáticamente a PINK1 humana (número de acceso AY358957) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

55 MLWWLVLLPTLKSVCVSLVTSLYLPNTEDLSLWLPKPDHLHSGTRTEVSTHTVPSKPGTASPCWPL
AGAVPSPTVSRLEALTRAVQVAEPLGSCGFQGGPGRRRD (SEQ ID NO:1). En alguna realización, los compuestos de la presente divulgación son capaces de rescatar enzimáticamente a PINK1 de ratón (número de acceso XM_924521) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos

60

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFAPKPGPLFGWGKPGPAAA WGRGE
 RPGQVSPGAQPRPVLPLDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFMVRARGGAGPCGRAVFL
 AFGGLGLIEEKQAEGRRAASACQEIQAIFTQKTRVSDPLDTRCWQGRLEDYLLIGQ
 AIGKGCNAAVYEATMPTLPQHLEKAKHLGLIGKGPDVVLKGADGEQAPGTPTFFFAIK
 MMWNISAGSSSEILSKMSQELVPASRVALAGEYGAVTYRRSRDGPQLAPHPNIIRV
 FRAFTSSVPLLPALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPS
 SRLATMRTLQLLEGVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWSDGCPWLVISDFGCCLADQH
 VGLRPFNSSSVERGGNGSLMAPEVSTAHSGPSAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLAN
 PFYGGQSAHLESRSYQEAQLPEMPESVPPPEARLRVRSLLQREASKRPSARLAANVLHL
 SLWGEHLLALKNLKLDKMIAWLLQSSAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEAL
 CQAALLSSWRAAP. (SEQ ID NO:2)

En alguna realización, los compuestos de la presente divulgación son capaces de rescatar enzimáticamente a la PINK1 de rata (número de acceso XM_21656 5) que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFAPKPGPVSGWGKPGPGA AWGRGE
 RPGRVSPGAQPRPLGLPLDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFVVRARGGAGPCGRAVFL
 AFGGLGLIEEKQAESRRAASACQEIQAIFTQKNKQVSDPLDTRRWQGRLEDYLLIGQ
 AIGKGCNAAVYEATMPTLPQHLEKAKHLGLLGGKGPDVVSKGADGEQAPGAPAFPFAIK
 MMWNISAGSSSEILSKMSQELEALGSANRKGTLQQR (SEQ ID NO:3)

- 5 La presente divulgación también proporciona el uso de uno o más compuestos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos anteriormente, en el tratamiento de la enfermedad de Leigh, la enfermedad de Parkinson, y/o cualquier otra enfermedad mitocondrial o enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones, el mamífero es un mamífero que lo necesita.
- 10 Cualquier medicamento que tenga utilidad en una aplicación descrita en el presente documento puede utilizarse en co-terapia, co-administración o co-formulación con una composición como la descrita anteriormente. Tales medicamentos adicionales incluyen, medicamentos para el colesterol, tales como, pero no limitados a la niacina, acifran, una estatina, tales como, pero no limitados a, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, simvastatina, y similares. Otros medicamentos adicionales incluyen, pero no se limitan a, ezetimiba, Trilipix (ácido fenofibrico), y similares. Otros medicamentos y composiciones incluyen, pero no se limitan a, aceite de pescado, arroz de levadura roja, ácidos grasos omega y similares.
- 15

El medicamento adicional puede administrarse en co-terapia (incluyendo la co-formulación) con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento.

- 20 En algunas realizaciones, la respuesta de la enfermedad o trastorno al tratamiento es monitoreada y el régimen de tratamiento es ajustado si es necesario a la luz de dicho monitoreo.

- La frecuencia de administración es típicamente tal que el intervalo de dosificación, por ejemplo, el período de tiempo entre una dosis y la siguiente, durante las horas de vigilia es de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas. Los expertos en la materia entenderán que el intervalo de dosificación adecuado depende en cierta medida de la duración del tiempo durante el cual la composición seleccionada es capaz de mantener una concentración del (de los) compuesto(s) en el sujeto y/o en el tejido diana (por ejemplo, por encima de la EC50 (la concentración mínima del compuesto que modula la actividad del receptor en un 90 %). Lo ideal es que la concentración se mantenga por encima de la EC50 durante al menos el 100 % del intervalo de dosificación. Cuando esto no sea posible, se desea que la concentración se mantenga por encima de la EC50 durante al menos aproximadamente 60 % del intervalo de dosificación, o que se mantenga por encima de la EC50 durante al menos aproximadamente 40 % del intervalo de dosificación.
- 25
- 30

Los compuestos previstos en la presente divulgación se exponen en la Tabla A. Cada compuesto y su sal, tautómero e isómero farmacéuticamente aceptables se contemplan mediante cualquiera de los compuestos o procedimientos previstos en el presente documento:

- 35 Con el fin de que la divulgación divulgada en el presente documento pueda ser comprendida de manera más eficiente, se proporcionan ejemplos a continuación. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación de la divulgación de ninguna manera. A lo largo de estos ejemplos, puede haber reacciones de clonación molecular, y otras técnicas estándar de ADN recombinante descritas y éstas se llevaron a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en Maniatis et al., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Press (1989), utilizando reactivos disponibles en el mercado, salvo que se indique lo contrario.
- 40

A.Solicitud de patente estadounidense n.º 61/763.444, presentada el 11 de febrero de 2013

- B. Solicitud de patente de EE.UU. nº 61/845.529, presentada el 12 de julio de 2103,
- C. Cualquier solicitud no provisional, presentada el 11 de febrero de 2014, en la que se reivindica la prioridad de las solicitudes de patentes provisionales de EE.UU. anteriormente identificadas.
- 5 D. Kruse SE, et al. (2008) Mice with mitochondrial complex I deficiency develop a fatal encephalomyopathy. *Cell Metab* 7:312-320
- E. Hertz NT, Berthet A, Sos ML, Thorn KS, Burlingame AL, Nakamura K, Shokat KM. A Neo-Substrate that Amplifies Catalytic Activity of Parkinson's-Disease-Related Kinase PINK1. *Cell* 154, 737-747, 15 de agosto de 2013.
- F. Quintana, et al. *PNAS*, 15 de junio de 2010; vol. 107 nº 24
- 10 1. Schapira, A.H. Mitochondrial disease. *Lancet* 379, 1825-1834, (2012).
2. Chen, Y. and Dorn, G. PINK1-Phosphorylated Mitofusin-2 Is a Parkin Receptor for Culling Damaged Mitochondria. *Science* 340, 471-475, (2013).
3. Narendra, D. P. et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 8, e1000298 (2010).
- 15 4. Wang, X., (2011). et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. *Cell* 147, 893-906, (2011).
5. Richardson P, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841.
6. Longo, D, et al. *Harrison's Internal Medicine*. 18ª ed. (en línea), cap. 238 (2011).
- 20 7. Petit, A. y otros. Wild-type PINK1 prevents basal and induced neuronal apoptosis, a protective effect abrogated by Parkinson disease-related mutations. *J Biol Chem* 280, 34025-34032 (2005).
8. Koh, H. & Chung, J. PINK1 as a molecular checkpoint in the maintenance of mitochondrial function and integrity. *Mol Cells* 34, 7-13, (2012).
- 25 9. Martins-Branco, D. et al. Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: a keeper or a witness? *Exp Neurol* 238, 89-99, (2012).
- 10 Geisler, S. et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autofagia* 6, 871-878, (2010).
- 11 Shin, J. H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 alpha contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 144, 689-702, (2011).
- 30 12 Henchcliffe, C. & Beal, M. F. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol* 4, 600-609 (2008).
- 13 Pridgeon, J. W., Olzmann, J. A., Chin, L. S. & Li, L. PINK1 Protects against Oxidative Stress by Phosphorylating Mitochondrial Chaperone TRAP1. *PLoS Biol* 5, e172 (2007).
- 35 14 Haque, M. E. et al. Cytoplasmic Pink1 activity protects neurons from dopaminergic neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 1716-1721 (2008).
- 15 Gautier, C. A., Kitada, T. & Shen, J. Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 11364-11369 (2008).
- 16 Samaranch, L. et al. PINK1-linked parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain* 133, 1128-1142, (2010).
- 40 17 Merrick, K. A. et al. Switching Cdk2 on or off with small molecules to reveal requirements in human cell proliferation. *Mol Cell* 42, 624-636, (2011).
- 18 Mills, R. D. et al. Biochemical aspects of the neuroprotective mechanism of PTEN-induced kinase-1 (PINK1). *J Neurochem* 105, 18-33 (2008).
- 45 19 Hertz, N. T. et al. Chemical Genetic Approach for Kinase-Substrate Mapping by Covalent Capture of Thiophosphopeptides and Analysis by Mass Spectrometry. *Current Protocols in Chemical Biology* 2, 15-36, (2010).

20. Blethrow, J. D., Glavy, J. S., Morgan, D. O. & Shokat, K. M. Covalent capture of kinase-specific phosphopeptides reveals Cdk1-cyclin B substrates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 1442-1447 (2008).
21. Kondapalli, C. et al. PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E3 ligase activity by phosphorylating Serine 65. *Open Biol* 2, 120080, (2012).
- 5 22. Beilina, A. et al. Mutations in PTEN-induced putative kinase 1 associated with recessive parkinsonism have differential effects on protein stability. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 5703-5708 (2005).
23. Hertz, N. T. y Shokat, K. M.
24. Ishii, Y., Sakai, S. & Honma, Y. Cytokinin-induced differentiation of human myeloid leukemia HL-60 cells is associated with the formation of nucleotides, but not with incorporation into DNA or RNA. *Biochim Biophys Acta* 1643, 11-24 (2003).
- 10 25. Kulkarni, R. N. et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 96, 329-339, (1999).
26. Kissil, J. L. et al. DAP-kinase loss of expression in various carcinoma and B-cell lymphoma cell lines: possible implications for role as tumor suppressor gene. *Oncogene* 15, 403-407, (1997).
- 15 27. Gao, Y., Ge, G. & Ji, H. LKB1 in lung cancerigenesis: a serine/threonine kinase as tumor suppressor. *Protein Cell* 2, 99-107, (2011).
28. I. Martin, V. L. Dawson, T. M. Dawson, Recent advances in the genetics of Parkinson's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 12, 301 (22 de septiembre de 2011).
29. A. M. Edwards et al, Too many roads not taken. *Nature* 470, 163 (10 de febrero de 2011).
- 20 30. J. D. Sadowsky et al, Turning a protein kinase on or off from a single allosteric site via disulfide trapping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 6056 (12 de abril de 2011).
31. O. Goransson et al., Mechanism of action of A-769662, a valuable tool for activation of AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 282, 32549 (9 de noviembre de 2007).
- 25 32. S. Lourido et al., Calcium-dependent protein kinase 1 is an essential regulator of exocytosis in *Toxoplasma*. *Nature* 465, 359 (20 de mayo de 2010).

Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la divulgación con mayor detalle. Su objetivo es ilustrar, no limitar, la divulgación. A lo largo de la memoria descriptiva se citan diversas publicaciones, como patentes, aplicaciones publicadas, artículos técnicos y artículos académicos. Cualquier ejemplo (no incluido en el ámbito de las reivindicaciones) sirve para explicar la invención, pero no forma parte de ella.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos:

A.	Procedimiento general 1:	105
B.	Procedimiento general 2:	111
C.	Procedimiento general 3:	114
D.	Procedimiento general 4:	115
E.	Procedimiento general 5:	117
F.	Procedimiento general 6:	118
G.	Procedimiento general 7:	119
H.	Procedimiento general 8:	119
I.	Procedimiento general 9:	120
J.	Procedimiento general 9:	121
K.	Procedimiento general 10:	124
L.	Procedimiento general 11:	125
M.	Procedimiento general 12:	129
N.	Procedimiento general 13:	129

O. Procedimiento general 19:	137
P. Procedimiento general 20:	138
Q. Procedimiento general 21:	139
R. Procedimiento general 22:	139
S. Procedimiento general 23:	140
Cultivos primarios de neuronas medianas espinosas	143
Exposición al MPP+ y tratamiento farmacológico	144
Evaluación del punto final: medición del número total de neuronas TH positivas	145
Estadísticas	145
RESULTADOS	146
A. Efecto de la Kinetina preincubada durante 2 días en las neuronas dopaminérgicas tras una lesión por MPP+	146
B. Efecto de la Kinetina preincubada durante 6 días en las neuronas dopaminérgicas tras una lesión por MPP+	146
C. Efecto de la Kinetina preincubada durante 10 días en las neuronas dopaminérgicas tras una lesión por MPP+	147
Exposición al MPP+ y tratamiento farmacológico	154

Lista de abreviaturas:

-General

anhy.	Anhído	20
ac.	Acuoso	
min	minuto(s)	
mL	Millilitro	
mmol	milimol(es)	
mol	mol(es)	
MS	espectrometría de masas	
RMN	resonancia magnética nuclear	
TLC	cromatografía en capa fina	
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento	

- Espectro

Hz	Hertz
δ	desplazamiento químico
J	constante de acoplamiento
s	Singlete
d	Doblete
t	Triplete
q	Cuarteto
m	Multiplete
br	Ancho
qd	cuarteto de <i>dobletes</i>
dquin	doblete de <i>quintetos</i>
dd	<i>doblete de dobles</i>
dt	<i>doblete de tripletes</i>

- Disolventes y Reactivos

CHCl ₃	Cloroformo
-------------------	------------

DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
Et ₂ O	dietil éter
EtOH	alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
MeOH	alcohol metílico
MeCN	Acetonitrilo
PE	éter de petróleo
THF	Tetrahidrofurano
AcOH	Ácido acético
HCl	Ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
KOH	hidróxido de potasio
NaOH	hidróxido de sodio
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
TFA	ácido trifluoroacético
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
LiHMDS	hexametildisililamida de litio
NaHMDS	hexametildisililamida de sodio
LAH	hidruro de litio y aluminio
NaBH ₄	borohidruro de sodio
LDA	diisopropilamida de litio
Et ₃ N	Trietilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetra-metiluronio
Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo
BINAP	2,2-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo

Notas experimentales generales:

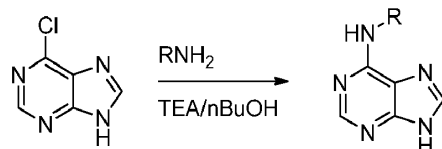
En los siguientes ejemplos, los reactivos (productos químicos) se compraron de fuentes comerciales (como Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company), y se utilizaron sin purificación adicional. La cromatografía instantánea se realizó en un Ez Purifier III utilizando una columna con partículas de gel de sílice de 200-300 mallas. Las placas de cromatografía en capa fina (TLC) analítica y preparatoria eran HSGF 254 (0,15-0,2 mm de espesor, Shanghai Anbang Company, China). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un RMN Bruker AMX-400 (Bruker, Suiza). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm, δ) a partir del tetrametilsilano. Los espectros de masas se dieron con ionización por electroaspersión (ESI) de un espectrómetro de masas LCT TOF de Waters (Waters, EE.UU.). Los cromatógrafos HPLC se registraron en una columna de cromatografía líquida Agilent 1200 (Agilent, EE.UU.): Ultimate 4,6mmx50mm, 5 μ m, fase móvil A: 0.1 % de ácido fórmico en agua; fase móvil B: acetonitrilo. Las reacciones por microondas se realizaron en un sintetizador de microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

Notas experimentales generales:

En los siguientes ejemplos, los reactivos (productos químicos) se compraron de fuentes comerciales (como Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company), y se utilizaron sin purificación adicional. La cromatografía instantánea se realizó en un Ez Purifier III utilizando una columna con partículas de gel de sílice de 200-300 mallas. Las placas de cromatografía en capa fina (TLC) analíticas y preparatorias eran HSGF 254 (0,15-0,2 mm de espesor, Shanghai Anbang Company, China). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un RMN Bruker AMX-400 (Bruker, Suiza). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm, δ) a partir del tetrametilsilano. Los espectros de masas se dieron con ionización por electroaspersión (ESI) de un espectrómetro de masas LCT TOF de Waters (Waters, EE.UU.). Los cromatógrafos HPLC se registraron en una columna de cromatografía líquida Agilent 1200 (Agilent, EE.UU.): Ultimate 4,6mmx50mm, 5 μ m, fase móvil A:

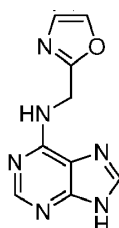
0.1 % de ácido fórmico en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las reacciones por microondas se realizaron en un sintetizador de microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

A. Procedimiento general 1:



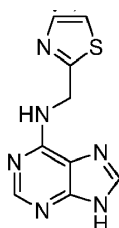
- 5 A una solución de 6-cloropurina (1 eq.) en n-butanol se añadió TEA (2.0 eq) y la amina correspondiente (1.2 eq). La mezcla se selló y se agitó a 100 oC durante 12 h. La mezcla se filtró, y el precipitado se lavó con EA y agua dos veces, y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado. La purificación posterior se realizó mediante una cromatografía en fase inversa, utilizando metanol al 0-100 % y agua como disolvente de elución.

MTK-0013/NB612-059 [N-(oxazol-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



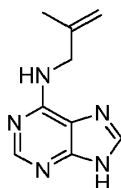
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.96 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (br, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,12 (s 1H), 4,80 (br, 2H). LC-MS: m/z 217,2 (M+H) $^+$

MTK-0018/NB612-046 [N-(tiazol-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



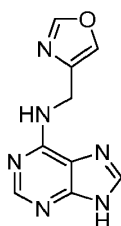
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.93 (br, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,97 (br, 2H). LC-MS: m/z 233.3 (M+H) $^+$

MTK-0021/NB579-037 [N-(2-metilalil)-9H-purin-6-amina]



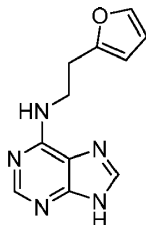
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73 (s, 3 H) 3,93- 4,18 (m, 2 H) 4,77 (d, $J=17,73$ Hz, 2 H) 7,71-7,91 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 12,92 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 190,06[M+H] $^+$.

MTK-0025/NB612-036 [N-(oxazol-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



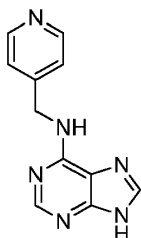
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,85 (br, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (br, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,61 (br, 2H). LC-MS: m/z 217,2 (M+H) $^+$

MTK-0028/NB579-056 [N-(2-(furan-2-il)etil)-9H-purin-6-amina]



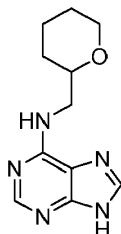
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,96 (t, $J=7,39$ Hz, 2 H) 3,74 (br. s., 2 H) 6,19 (d, $J=2,69$ Hz, 1 H) 6,32 - 6,40 (m, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 1 H) 7,75 (br. s., 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,20 (br. s., 1 H) 12,92 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 229,68 [M+H] $^+$.

MTK-0030/NB571-057 [N-(piridin-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



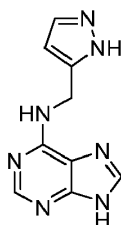
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,99 (br, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,3 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 4,72 (br, 2H). LCMS (m/z) 227,53 [M+H] $^+$.

MTK-0034/NB579-038 [N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]



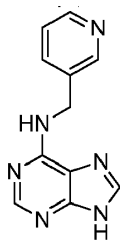
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17-1,27 (m, 1 H), 1,45 (br. s., 3 H), 1,63 (d, $J=12,63$ Hz, 1 H), 1,71 - 1,83 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,50 (s. br, 2 H), 3,87 (d, $J=11,28$ Hz, 1 H), 7,40 (br. s., 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,18 (br. s., 1 H), 12,91 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 234,56 [M+H] $^+$.

MTK-0035/NB612-028 [N-((1H-pirazol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina]



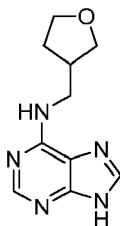
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,91 (br, 1H), 12,58 (br, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (br, 1H), 7,81 (br, 1H), 6,15 (br, 1H), 4,70 (br, 2H). LC-MS: m/z 216,2 (M+H) $^+$

20 **MTK-0036/NB579-031 [N-(piridin-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina]**



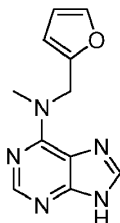
^1H RMN (Metanol- d_4) δ : 4.73 (br. s., 2 H), 7.33 (dd, $J=7,66$, 4,70 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8,06$ Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.26 (s. br, 1 H), 8.43 (dd, $J=4,70$, 1,48 Hz, 1 H), 8.59 (d, $J=1,61$ Hz, 1 H), 12.97 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 227,53 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **MTK-0037/NB612-026 [N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-9H-purin-6-amina]**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.90 (br, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 3.77-3.47 (m, 6H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H). LC-MS: m/z 220.2 $(\text{M}+\text{H})^+$

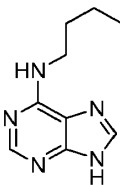
MTK-0038/NB612-025 [N-(furan-2-ilmetil)-N-metil-9H-purin-6-amina]



10

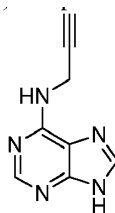
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.06 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=2,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 6.32 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 5.38 (br, 2H), 3.34 (s, 3H). LC-MS: m/z 230.2 $(\text{M}+\text{H})^+$

MTK-0039/NB612-015 [N-butil-9H-purin-6-amina]

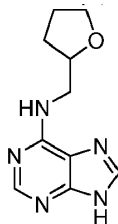


15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.85 (br, 1H), 8.16 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (br, 1H), 3.46 (br, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 192.2 $(\text{M}+\text{H})^+$

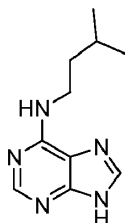
MTK-0040/NB612-014 [N-(prop-2-inil)-9H-purin-6-amina]



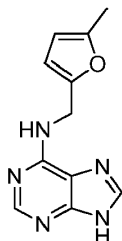
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.99 (br, 1H), 8.24 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (br, 1H), 4.26 (br, 2H), 3.02 (s, 1H). LC-MS: m/z 174.2 $(\text{M}+\text{H})^+$

MTK-0041/NB612-O11 [N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.59 (br, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H). LC-MS: m/z 220.2 (M+H)⁺

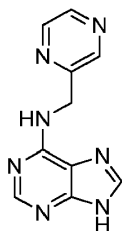
5 MTK-0042/NB612-012 [N-isopentil-9H-purin-6-amina]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.86 (br, 1H), 8.17 (br, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (br, 1H), 3.49 (br, 2H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 206.2 (M+H)⁺

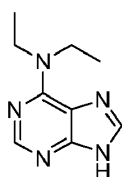
MTK-0043/NB612-013 [N-((5-metilfuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]

10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.94 (br, 1H), 8.20 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (br, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.64 (br, 2H), 2.21 (s, 3H). LC-MS: m/z 230.1 (M+H)⁺

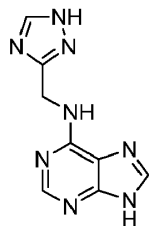
MTK-0044/NB582-032 [N-(pirazin-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina]

15 ¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.02 (s, 2H). LC-MS: m/z 228.2 (M+H)⁺

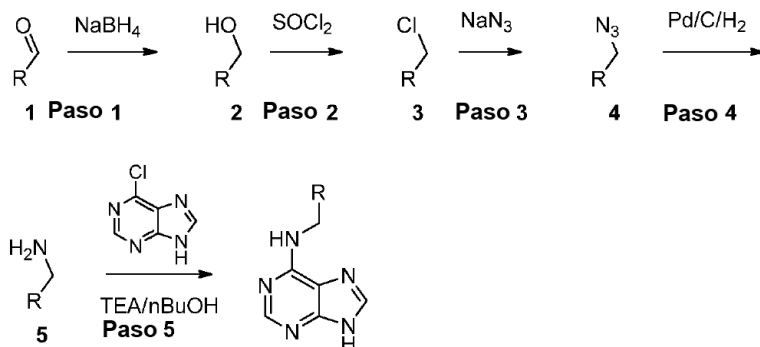
MTK-0050/NB582-063 [N,N-dietil-9H-purin-6-amina]

20 ¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.42-3.72 (m, 4H), 1.35 (t, J= 7.0 Hz, 6H). LCMS (m/z) 192,2 [M+H]⁺

MTK-0060/NB582-078 [N-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-9H-purin-6-amina]



^1H RMN (agua con deuterio) δ : 8,62(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,35(s, 1H), 5,74(s, 2H), 3,63(s, 1H). LCMS (m/z) 217,2 [M+H] $^+$.

5 **B. Procedimiento general 2:**

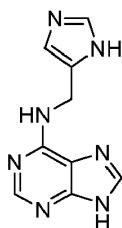
Paso 1: a una mezcla del aldehído correspondiente (1, 1 mmol) en MeOH, se añadió NaBH₄ (2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a partición entre salmuera y DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para obtener el compuesto 2 crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea.

Paso 2: una mezcla del correspondiente compuesto 2 (1 mmol) en SOCl₂ (5 mL) se calentó a 80 °C hasta que la TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto crudo 3, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación.

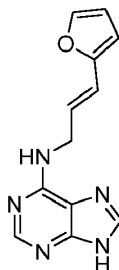
Paso 3: a una mezcla del cloruro correspondiente (3, 1 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaN₃ (346 mg, 5,32mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. TLC muestran el consumo del material de inicio, apareció una nueva mancha. La mezcla se diluyó con salmuera (20 mL), se extrajo con DCM (10 mL, dos veces). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para obtener el compuesto 4 crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea.

Paso 4: a una mezcla de la correspondiente azida 4 (1 mmol) en etanol se añadió 10 % de paladio sobre carbono (50 mg), la mezcla se mantuvo agitando bajo atmósfera de H₂ durante la noche. TLC muestran el consumo del material de inicio, apareció una nueva mancha. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita; el filtrado se concentró para obtener el compuesto 5 crudo, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación.

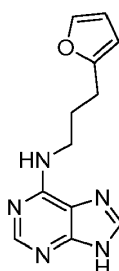
Paso 5: el mismo procedimiento que el procedimiento general 1

25 **MTK-0047/NB616-032 b[N-((1H-imidazol-5-il)metil)-9H-purin-6-amina]**

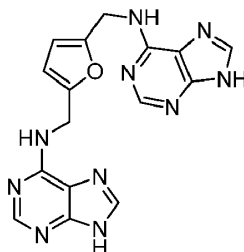
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 10,38 (s, 1H), 8,91(d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 6,67(d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,98(d, $J=5,4\text{ Hz}$, 2H). LC-MS: m/z 216.1 (M+H) $^+$

MTK-0052/NB616-034 [(E)-N-(3-(furan-2-il)alil)-9H-purin-6-amina]

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 12,86 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56-7,86 (m, 1H), 6,59-6,35 (m, 3H), 6,23 (dd, $J=13,5, 8,0$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H). LC-MS: m/z 241,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

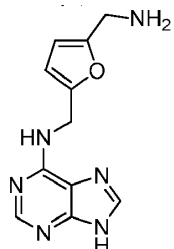
5 **MTK-0053/NB616-036 [N-(3-(furan-2-il)propil)-9H-purin-6-amina]**

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 8,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,60-2,74 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H). LC-MS: m/z 243,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

MTK-0066/NB607-025 [N,N'-(furan-2,5-diolbis(metilen))bis(9H-purin-6-amina)]

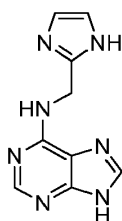
10

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 4,66 (br. s., 4 H), 6,11 (s, 2 H), 8,03 (br. s., 2 H), 8,10 (s, 2 H), 8,19 (br. s., 2 H), 8,27 (br. s., 1 H), 12,98 (br. s., 2 H). LCMS (m/z) 363,25 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

MTK-0074/NB607-029 [N-((5-(aminometil)furan-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]

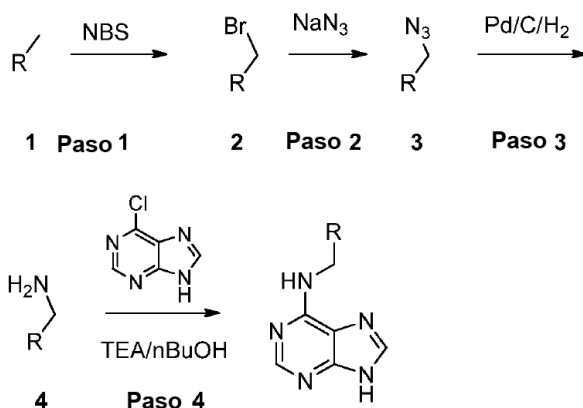
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 3,71 (s, 2 H), 4,68 (br. s., 2 H), 6,17 (s, 2 H), 8,01 (br. s., 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H). LCMS (m/z) 228,09 [$\text{M}-16$] $^+$.

MTK-0078/NB616-057 [N-((1H-imidazol-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 13.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.88 (s, 2H). LC-MS: m/z 216.1 (M+H)⁺

C. Procedimiento general 3:



5

Paso 1: a una mezcla del correspondiente compuesto **1** (1 mmol) en CCl_4 (50 mL), se añadió NBS (1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo hasta que la LCMS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para obtener el compuesto **2** crudo, que se purificó mediante cromatografía instantánea o se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación.

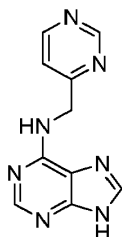
10

Paso 2: el mismo procedimiento que el procedimiento general 2, paso 3

Paso 3: el mismo procedimiento que el procedimiento general 2, paso 4

Paso 4: el mismo procedimiento que el procedimiento general 1

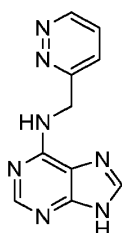
MTK-0011/NB571-079 [N-(pirimidin-4-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



15

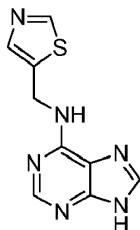
^1H RMN (Metanol- d_4) δ : 9.11 (s, 1H), 8.70 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4.97 (br, 2H). LC-MS: m/z 228.2 (M+H)⁺

MTK-0023/NB571-075 [N-(plridazin-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



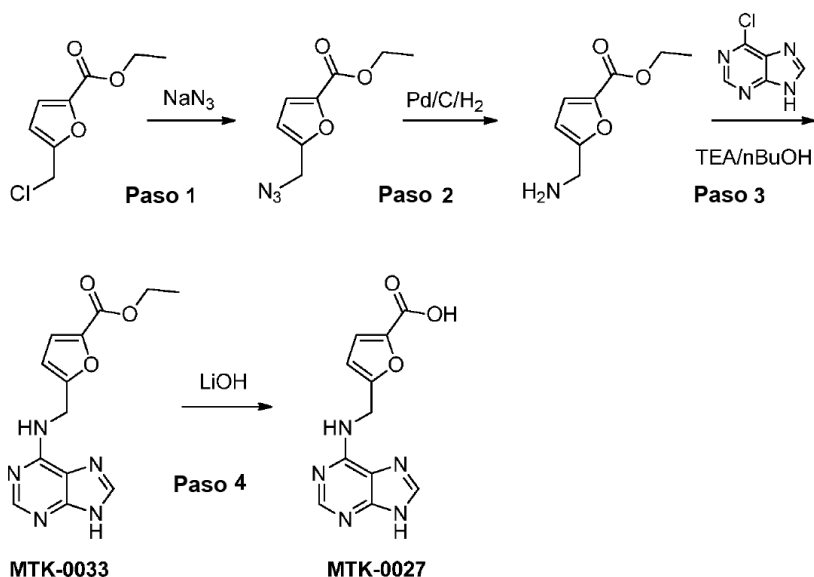
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,93 (s, br, 1H), 9,13 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 5,00 (s, 2H). LC-MS: m/z 228.2 (M+H) $^+$

MTK-0024/NB571-073 [N-(tiazol-5-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,99 (br, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,91 (br, 2H). LC-MS: m/z 233.3 (M+H) $^+$

D. Procedimiento general 4:

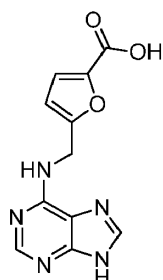


10 **Paso 1:** a una mezcla de 5-(clorometil)furan-2-carboxilato de etilo (1g, 5,32 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaN_3 (346 mg, 5,32mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. TLC muestran el consumo del material de inicio, apareció una nueva mancha. La mezcla se diluyó con salmuera (20 mL), se extrajo con DCM (10 mL, dos veces). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

15 **Paso 2:** a una mezcla de 5-(azidometil)furan-2-carboxilato de etilo crudo en etanol se añadió 10 % de paladio sobre carbono (50 mg), la mezcla se mantuvo agitando bajo atmósfera de H_2 durante la noche. TLC muestran el consumo del material de inicio, apareció una nueva mancha. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita; el filtrado se concentró para obtener el producto crudo, que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación. LC-MS: m/z 170.2 (M+H) $^+$

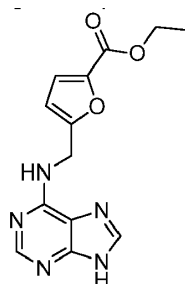
Paso 3: el mismo procedimiento que el procedimiento general 1

20 **MTK-0027/NB612-033 [ácido 5-((9H-purin-6-Ilamino)metil)furan-2-carboxílico]**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,61 (br, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,70 (br, 1H), 6,34 (br, 1H), 4,80 (br, 2H). LC-MS: m/z 260,2 (M+H) $^+$

MTK-0033/NB612-030 [5-((9H-purin-6-ylamino)methyl)furan-2-carboxilato de etilo]



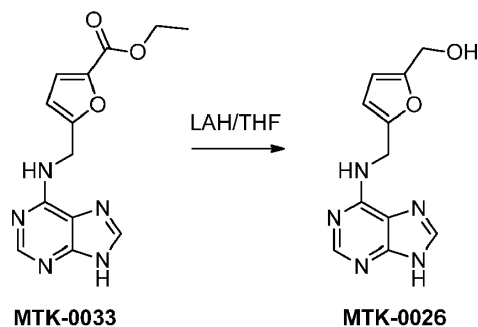
5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,94 (br, 1H), 8,22 (br, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,75 (br, 2H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 288,3 (M+H) $^+$

Paso 4: Una mezcla de 5-((9H-purin-6-ylamino)methyl)furan-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,42 mmol) y LiOH (35 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq) en metanol (5 mL) se agitó a r.t. durante 12 h. La mezcla se ajustó a pH =7 con HCl acuoso (1 N) y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado (76 mg, rendimiento del 70 %).

10

E. Procedimiento general 5:



MTK-0033

MTK-0026

A la solución de 5-((9H-purin-6-ylamino)methyl)furan-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,42 mmol) en THF se añadió LiAlH_4 (30 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a r.t. durante 12 h. La reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado (48 mg, rendimiento: 47 %).

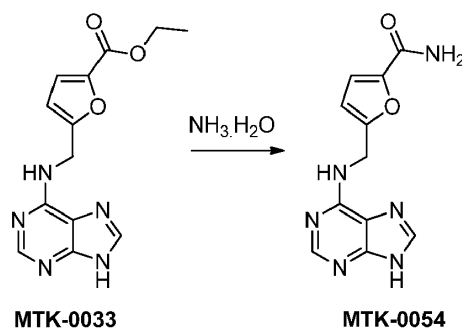
15

MTK-0026/NB612-034

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (br, 1H), 4,72 (br, 2H), 4,33(s, 2H). LC-MS: m/z 246,2 (M+H) $^+$

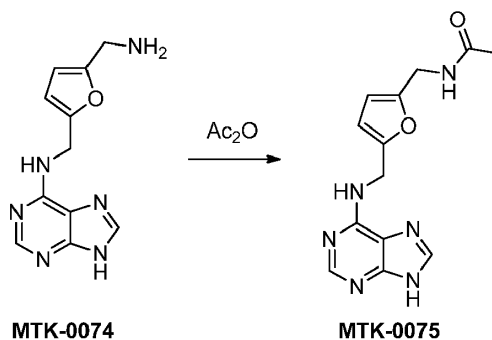
20

F. Procedimiento general 6:


MTK-0054/NB607-009 [5-(((9H-purin-6-yl)amino)metil)furan-2-carboxamida]

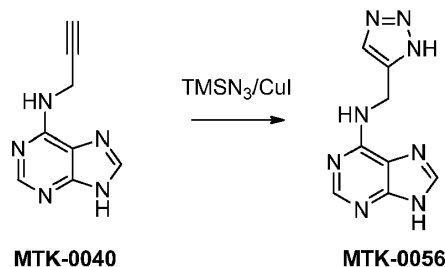
5 Una mezcla de MTK-0033 en solución de amoníaco se agitó en un tubo sellado a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía instantánea en fase revertida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,79 (br. s., 2 H), 6,33 (d, J = 3,22 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3,49 Hz, 1 H), 7,29 (br. s., 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 7,87 (br. s., 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H). LCMS (m/z) 258,67 [M+H]⁺.

G. Procedimiento general 7:


MTK-0075/NB607-032 [N-((5-(((9H-purin-6-yl)amino)metil)furan-2-yl)metil)acetamida]

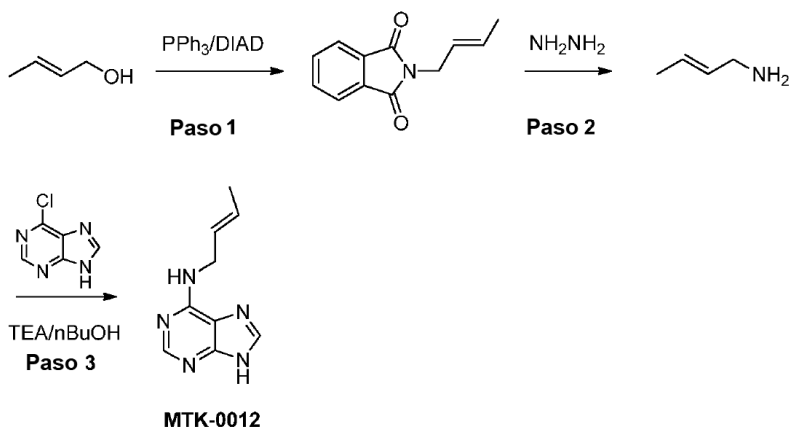
10 A una solución de N-((5-(aminometil)furan-2-yl)metil)-9H-purin-6-amina (35 mg, 0,143 mmol) en DCM (2 mL) se añadió anhídrido acético (15 mg, 0,143 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se eliminó el disolvente; el residuo se purificó por HPLC preparada para obtener el compuesto deseado como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,82 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 5,64 Hz, 2 H), 4,71 (br. s., 2 H), 6,08-6,21 (m, 2 H), 7,91 (br. s., 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,28 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 228,7 [M+H]⁺.

H. Procedimiento general 8:

MTK-0056/NB612-066


20 A la solución de N-(prop-2-yn-1-yl)-9H-purin-6-amina (80 mg, 0,46 mmol) en DMF/MeOH se añadió CuI (10 mg, 0,046 mmol, 0,1 eq) y TMSN₃ (80 mg, 0,7 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con NH₄OH acuoso al 30 %, se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4 mg del producto deseado, rendimiento del 4 %. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ: 8,23 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,84 (br, 1 H), 4,80 (br, 2 H). LC-MS: m/z 217,2 (M+H)⁺

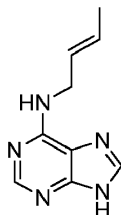
I. Procedimiento general 9:



Paso 1: A la solución de (E)-but-2-en-1-ol (2,1 g, 30 mmol) en THF (20 mL) se añadieron PPh₃ (11,7 g, 45 mmol, 1,5 eq), O-Ftalimida (4 g, 30 mmol, 1,0 eq) y DIAD (9 g, 45 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 65 °C durante 5 h. La mezcla se concentró y luego se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto **2** (5 g, 80 % de rendimiento). LC-MS: m/z 202.2 (M+H)⁺

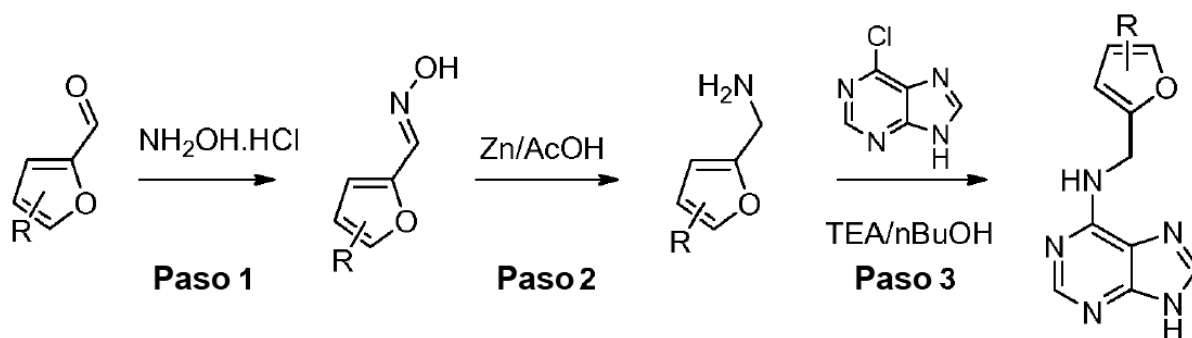
Paso 2: A la solución de **2** (2 g, 10,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidrato de hidrazina (500 mg, 10 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se ajustó con HCl (3 N) hasta alcanzar un pH = 3, y a continuación se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. **Paso 3:** el mismo procedimiento que el procedimiento general 1.

10 MTK-0012/NB612-061 [(E)-N-(but-2-enil)-9H-purin-6-amina]



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,97 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (br, 1H), 5,60 (br, 2H), 4,04 (br, 2H), 1,64-1,63 (m, 3H). LC-MS: m/z 190.2 (M+H)⁺

J. Procedimiento general 9:



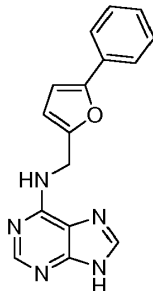
Paso 1: A una solución del correspondiente furan-2-aldehído (10 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (11 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2h, cuando la LCMS indicó la finalización de la reacción. Se eliminó el disolvente, el residuo se volvió a disolver en 20 mL de acetato de etilo y se lavó con agua (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: A una solución del correspondiente 2-(hidroxiimino)metilfuran-2-ol (10 mmol) en AcOH (20 mL) se añadió polvo de Zn (50 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se

filtró a través de un embudo de racimos; el filtrado se recogió y se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2x50mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

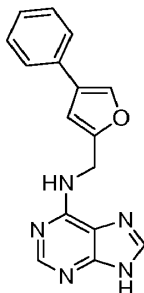
Paso 3: el mismo procedimiento que el **procedimiento general 1**

5 **MTK-0010/NB571-084 [N-((5-fenilfuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]**



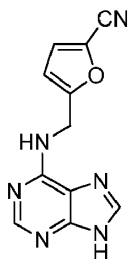
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,97 (br, 1H), 8,25 (br, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,85 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,36 (br, 1H), 4,77 (br, 2H). LC-MS: m/z 292,3 (M+H) $^+$

10 **MTK-0014/NB579-085 [N-((4-fenilfuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]**



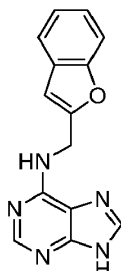
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,73 (br. s., 2 H), 6,70 (br. s., 1 H), 7,20-7,27 (m, 1 H), 7,35 (t, $J=7,66$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=7,25$ Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (br. s., 1 H), 8,23 (br. s., 1 H), 12,97 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 293,55 [M+H] $^+$.

15 **MTK-0015/NB579-076 [5-((9H-purin-6-Ilamino)metil)iuran-2-carbonitrilo]**



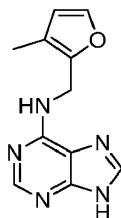
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,77 (br. s., 2 H), 6,53 (d, $J=3,76$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=3,49$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,22 (s, 2 H), 12,96 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 241,46 [M+H] $^+$.

MTK-0022/NB579-039 [N-(benzofuran-2-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



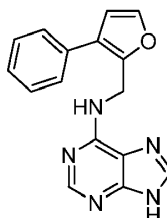
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.87 (br. s., 2 H), 6.69 (s, 1 H), 7.16-7.30 (m, 2 H), 7.47-7.61 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H), 8.23 (s, 2 H), 12.92 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 266,1 [M+H] $^+$.

MTK-0046/NB579-092 [N-((3-metilfuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]



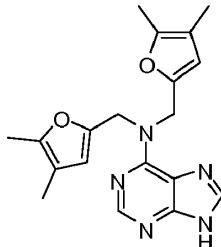
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.05 (s, 3 H), 4.66 (br. s., 2 H), 6.26 (s, 1 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 8.22 (br. s., 1 H), 12.93 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 229,79 [M+H] $^+$.

MTK-0055/NB607-008 [N-((3-fenilfuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]



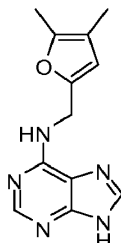
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.90 (br. s., 2 H), 6.73 (d, $J = 1,61$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.43 (t, $J = 7,66$ Hz, 2 H), 7.55-7.72 (m, 3 H), 8.13 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 12.87 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 293,55 [M+H] $^+$.

MTK-0081/NB607-038 N,N-bis(4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]



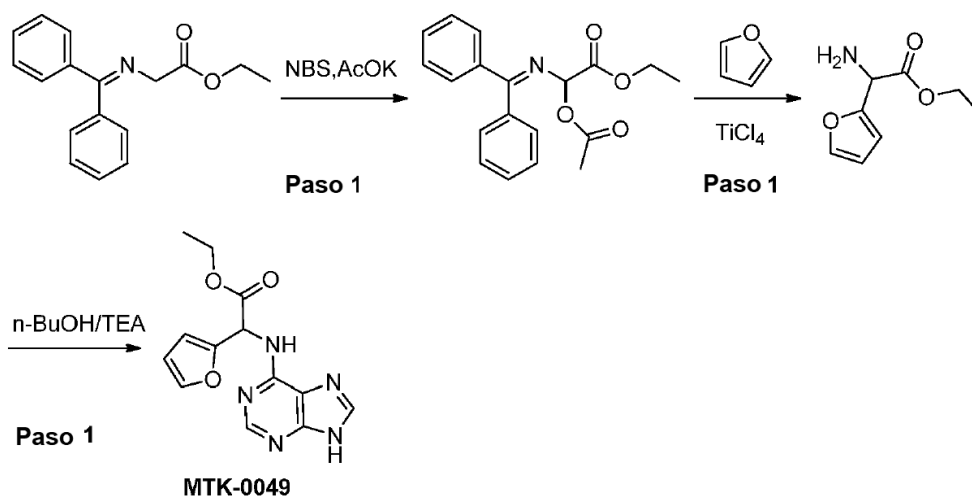
^1H RMN (400 MHz, METHANOL- d_4) δ : 1.89 (s, 6 H), 2.13 (s, 6 H), 5.16 (br. s., 4 H), 6.04 (s, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H). LCMS (m/z) 352,4 [M+H] $^+$.

15 **MTK-0082/NB607-041 N-((4,5-dimetilfuran-2-il)metil)-9H-purin-6-amina]**



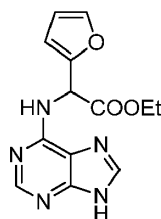
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.84 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 4.62 (br. s., 2 H), 6.00 (s, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 12.86 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 244,1 [M+H] $^+$.

K. Procedimiento general 10:

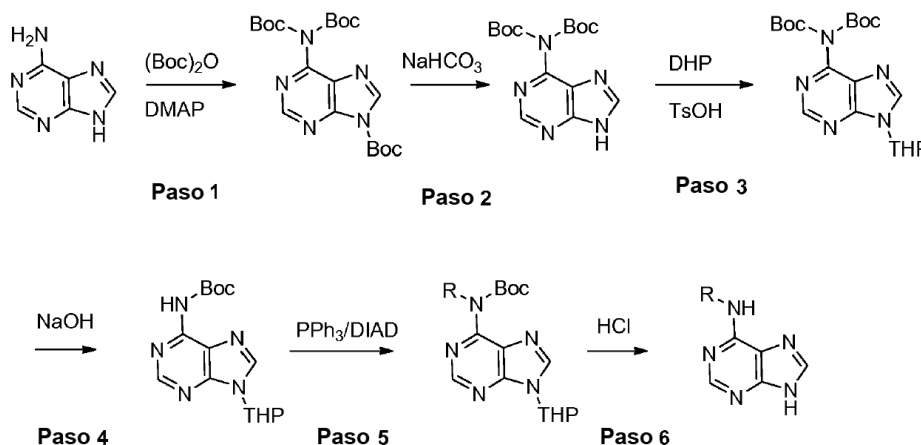


El paso 1 y el **paso 2** siguen el mismo procedimiento que la referencia reportada (Tetrahedron, 1988, vol. 44, # 17, p. 5389 - 5402).

Paso 3: el mismo procedimiento que el **procedimiento general 1**

5 **MTK-0049/NB582-062 [2-(9H-purin-6-Ilamino)-2-(furan-2-il)acetato de etilo]**

^1H RMN (Metanol- d_4) δ : 8,32 (s, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,25 (qd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 288.3 ($M+H$) $^+$

10 **L. Procedimiento general 11:**

Paso 1: A una suspensión de 9H-purin-6-amina (1,35 g, 10,0 mmol), DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) y TEA (3,03 g, 30,0 mmol) en 40 mL de DCM se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,18 g, 10,0 mmol), la mezcla se agitó a r.t. durante 4 h. A continuación se eliminó el disolvente y el residuo se utilizó directamente en el siguiente paso.

15 **Paso 2:** El residuo anterior se resolvió en 20 mL de metanol, al que se le añadió una solución de bicarbonato sódico al 20 % (4 mL), la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, que luego se purificó por cromatografía instantánea

(PE/EA=6/1) para dar un sólido blanco como producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 13.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 1.37 (s, 18H). LC-MS: m/z 336.4 (M+H)⁺

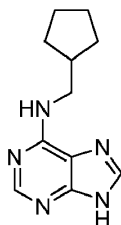
5 **Paso 3:** Una mezcla de *N,N*-diboc-9H-purin-6-amina (3,0 g, 8,96 mmol) y DHP (1,5 g, 17,8 mmol), TsOH (0,05 g) en 30 mL de acetato de etilo se agitó a 75°C durante 2 horas. A continuación se eliminó el disolvente para obtener un sólido amarillo como producto deseado (3,8 g, rendimiento del 95 %). LC-MS: m/z 420.6 (M+H)⁺

Paso 4: Al sólido amarillo anterior en metanol (35 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,5 g en 3 mL de agua), la mezcla se agitó a 35°C durante 2,5 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL), la fase orgánica se combinó y se concentró para dar un sólido amarillo (2,4 g, 84 % de rendimiento) como el producto deseado, el 9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo. LC-MS: m/z 320.4 (M+H)⁺

10 **Paso 5:** A una solución de 9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (0,32 g, 1 mmol), el alcohol correspondiente (1 mmol) y PPh₃ (0,39 g, 1,5 mmol) en 10 mL de THF anhidro se añadió g DEAD (0,26, 1,5 mmol) gota a gota a temperatura fría. La mezcla se agitó a continuación a r.t. durante otras 16 horas. Se eliminó el disolvente; el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para obtener el producto deseado.

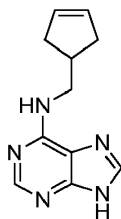
15 **Paso 6:** A una solución del producto anterior en metanol se le añadió HCl 1 N en MeOH, la mezcla se agitó a 40 °C durante 4h. A continuación se eliminó el disolvente y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto deseado. La divulgación proporciona cualquiera de los siguientes compuestos o sales, isómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

MTK-0016/NB616-33 [N-(ciclopentilmetil)-9H-purin-6-amina]



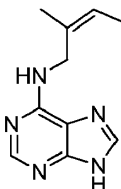
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9.88 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 2.24 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 2H), 1.30 (ddd, J = 16,7, 12,1, 4,7 Hz, 2H). LC-MS: m/z 217,7 (M+H)⁺

MTK-0017/NB616-28B [N-(ciclopent-3-enilmetil)-9H-purin-6-amina]



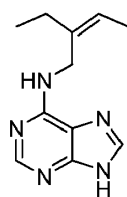
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 10.02 (s, 1H), 8.62-8.65 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.58 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2.53-2.55 (m, 1H), 2.48-2.49 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 14,1, 4,8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 215,7 (M+H)⁺

MTK-0019/NB616-24 [(E)-N-(2-metilbut-2-enil)-9H-purin-6-amina]



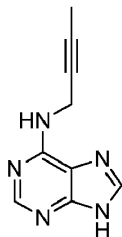
30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9.95 (s, 1H), 8.60 (t, J = 24,1 Hz, 2H), 5.48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS: m/z 203.9 (M+H)⁺

MTK-0020/NB616-22 [(E)-N-(2-etilbut-2-enil)-9H-purin-6-amina]



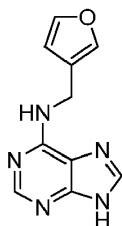
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,78 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 20,4$ Hz, 2H), 5,46 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,10 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 217,9 (M+H) $^+$

MTK-0029/NB616-10A [N-(but-2-inil)-9H-purin-6-amina]



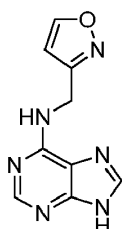
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 12,89 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 1,75 (s, 3H). LC-MS: m/z 187,8 (M+H) $^+$

MTK-0031/NB616-15 [N-(furan-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



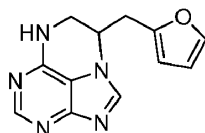
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 10,16(s, 1H), 8,58-8,78(m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,71 (s, 2H). LC-MS: m/z 216,2 (M+H) $^+$

MTK-0045/NB616-33 [N-(isoxazol-3-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



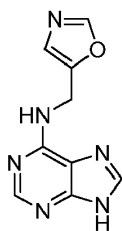
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 12,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,62 (s, 2H). LC-MS: m/z 216,8(M+H) $^+$

MTK-0048/NB616-20 [7-(furan-2-ilmetil)-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5,1-de]pteridina]



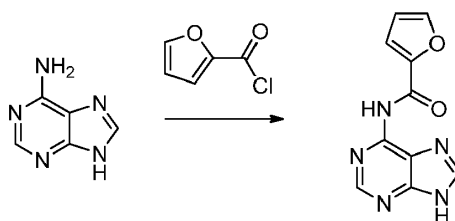
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 11,13 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 21,0$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,8, 0,7$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 3,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,26-6,14 (m, 1H), 5,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 11,7, 9,9$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 11,8, 5,3$ Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H).

MTK-0065/NB616-45 [N-(oxazol-5-ilmetil)-9H-purin-6-amina]



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 9,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,95 (s, 2H). LC-MS: m/z 217.0(M+H) $^+$

M. Procedimiento general 12:



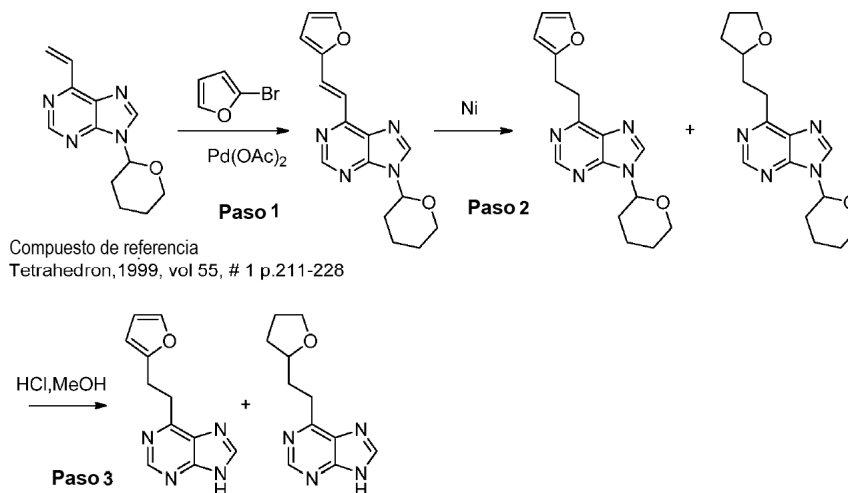
5

MTK-0032/NB579-035 [N-(9H-purin-6-il)furan-2-carboxamida]

10

A una solución de cloruro de furan-2-carbonilo (1 g, 7,6 mmol) y 9H-purin-6-amina (1,05 g, 7,6 mmol) en THF 50 ml se añadió piridina (1 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparado para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ : 6,78 (dd, J = 3,63, 1,75 Hz, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 8,04 - 8,08 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,13 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) 230.48 [M+H] $^+$.

N. Procedimiento general 13:



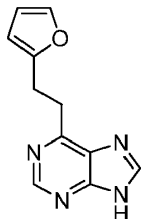
15

20

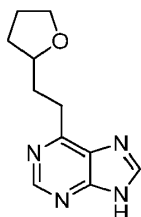
Paso 1: A una solución de 9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-vinilo-9H-purina (300 mg, 1,31 mmol) y 2-bromofuran (383 mg, 2,62 mmol) en 10 mL de DMF se añadió DIPEA, (253,5 mg, 1,97 mmol), Pd(OAc) $_2$ (29,4 mg, 0,131 mmol) a t.r. bajo N $_2$. La mezcla se calentó a 105 °C durante 40 min. La TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/ EtOAc) para dar 65 mg del producto como sólido amarillo. LCMS (m/z) 297,3 [M+H] $^+$. **Paso 2:** A una solución de (E)-6-(2-furan-2-il)vinilo)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (65 mg, 0,321 mmol) en 10 mL de MeOH se añadió níquel Raney (5 mg) a r.t. La mezcla se calentó a 25 °C durante 4 h. La TLC mostró el consumo completo del material de partida después de este tiempo. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (éter de petróleo/ EtOAc) para dar el producto.

25

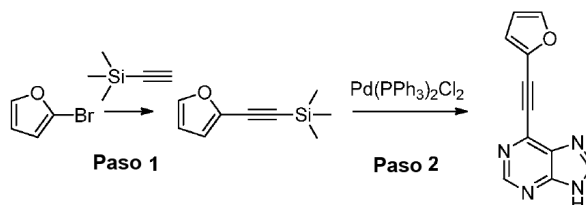
Paso 3: Una solución de (6-(2-furan-2-il)etil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (20 mg, 0,067 mmol) en 2 mL de MeOH (1 M de HCl gaseoso en MeOH) se agitó a 25 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/ EtOAc, placa de gel de sílice) mostró el consumo completo del material de partida tras este tiempo. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/ MeOH) para dar el producto como un sólido blanco.

MTK-0071/NB582-096 [6-(2-(furan-2-il)etil)-9H-purina]

¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8.84 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.32 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1H), 6,06 - 5,95 (m, 1H), 3,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,7 Hz, 2H). LCMS (m/z) 215,2 [M+H]⁺.

5 MTK-0077/NB582-96B [6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etil)-9H-purina]

¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8.82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 4,01-3,82 (m, 2H), 3,73 (dd, J= 14,2, 7,9 Hz, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,60 (ddd, J= 16,0, 12,0, 7,5 Hz, 1H). LCMS (m/z) 219,3 [M+H]⁺.

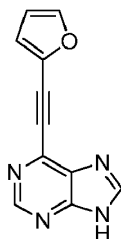
Procedimiento general 14:

10

Paso 1: seguir el procedimiento de referencia como WO2011/6061 A1

15

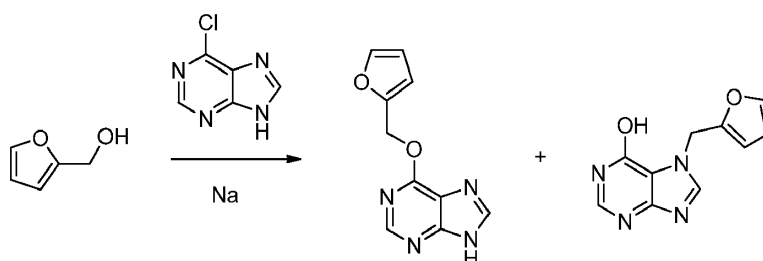
Paso 2: A una solución de (furan-2-iletil)trimetilsilano (200 mg, 1,211 mmol) y 6-yodo-9H-purina (298 mg, 1,211 mmol) en 10 mL de THF anhidro se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (84,3 mg, 0,12 mmol), CuI (46 mg, 0,24 mmol) y TBAF (1M en THF, 1,82 mL) a r.t. bajo N₂. La mezcla se agitó a 35 °C durante 8 h. La TLC mostró el consumo completo del material de partida después de este tiempo. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / MeOH) para dar 150 mg del producto como sólido blanco. **MTK-0076/NB582-095** [6-(furan-2-ilethinil)-9H-purina]



20

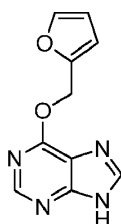
¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 8.92 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,65 (dd, J= 3,5, 1,9 Hz, 1H). LCMS (m/z) 211,2 [M+H]⁺.

Procedimiento general 15:



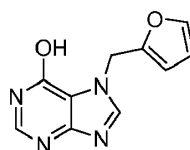
5 Una mezcla de Na (100 mg) en furan-2-ilmetanol (5 mL) se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante varias horas hasta que todo el Na se disolvió. A esta mezcla se le añadió 6-cloro-9H-purina (500 mg) y luego se agitó la mezcla a 100 °C durante la noche. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso y se concentró. Los productos se aislaron mediante una cromatografía de columna instantánea en fase revertida.

MTK-0070/NB644-001 [6-(furan-2-ilmetoxi)-9H-purina]



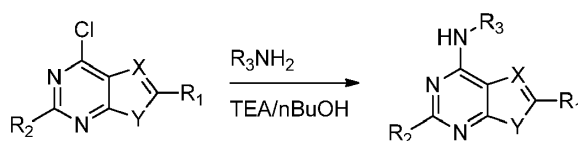
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 12,39 (s, 1H), 8,29(s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,43-6,45 (m, 2H), 5,60 (s, 2H).
LC-MS: m/z 217,2 (M+H)⁺

10 **MTK-0073/NB644-01C [7-(furan-2-ilmetil)-7H-purin-6-ol]**



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 12,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,03 (s, 2H). LC-MS: m/z 217,2 (M+H)⁺

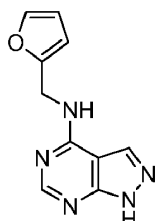
Procedimiento general 16:



15

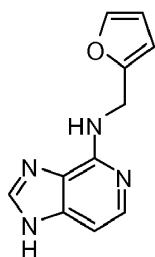
El mismo procedimiento que el procedimiento general 1

MTK-0051/NB612-73 [N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina]



20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,44 (s, 1H), 8,64 (br., 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,42-6,41 (m, 1H), 6,35-6,34 (m, 1H), 4,73 (d, J=5,6 Hz, 2H). LC-MS: m/z 216 (M+H)⁺.

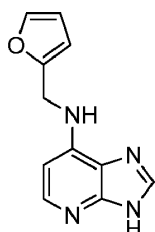
MTK-0057/NB616-40 [N-(furan-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina]



El NMP sustituyó al n-BuOH como disolvente de la reacción.

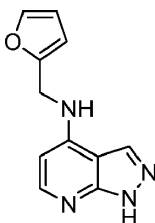
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,52 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,18 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,56-6,37 (m, 2H), 4,97 (s, 2H). LC-MS: m/z 214,7 (M+H) $^+$.

5 **MTK-0058/NB612-83 [N-(furan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina]**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,60 (br., 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (br., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,06 (br., 1H), 6,38 (br., 2H), 6,30 (br., 1H), 4,63 (br., 2H). LC-MS: m/z 215 (M+H) $^+$.

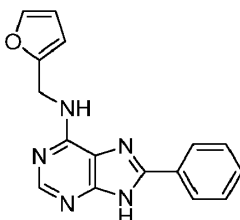
MTK-0059/NB612-85 [N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina]



10

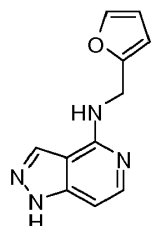
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,03 (br., 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,41-6,40 (m, 1H), 6,26-6,24 (m, 1H), 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 215 (M+H) $^+$.

MTK-00611NB573-094 [N-(furan-2-ilmetil)-8-fenil-9H-purin-6-amina]



15 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 13,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 4H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H). LC-MS: m/z 292 (M+H) $^+$.

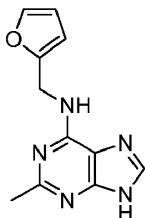
MTK-0062/NB616-41 [N-(furan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina]



El NMP sustituyó al n-BuOH como disolvente de la reacción.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,02 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 -7,65 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 3,1, 1,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H). LC-MS: m/z 214,8 (M+H) $^+$

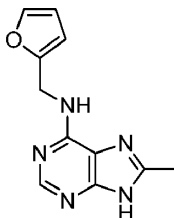
MTK-0063/NB573-096 [N-(furan-2-ilmetil)-2-metil-9H-purin-6-amina]



5

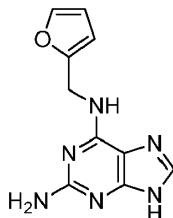
^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 12,72 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,54 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LC-MS: m/z 230 (M+H) $^+$.

MTK-0064/ NB573-097 [N-(furan-2-ilmetil)-8-metil-9H-purin-6-amina]



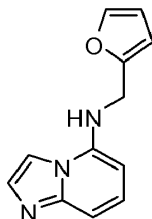
10 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 12,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (br. s., 1H), 7,54 (s, 1H), 6,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). LC-MS: m/z 230,2 (M+H) $^+$

MTK-0068/NB571-098 [N-6-(furan-2-ilmetil)-9H-purine-2,6-diamina]



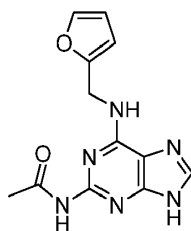
15 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 12,12 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,75(s, 2H), 4,65(s, 2H). LC-MS: m/z 231 (M+H) $^+$.

MTK-0069/NB612-042 [N-(furan-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-5-amina]



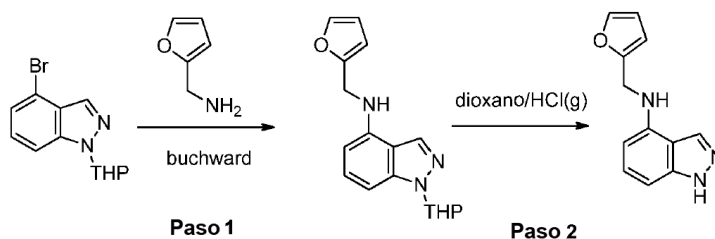
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,05 (s, 1H), 7,66 -7,58 (m, 2H), 7,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33- 7,22 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49- 6,38 (m, 2H), 6,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 214,7 (M+H) $^+$

20 **MTK-0080/NB645-011 [N-(6-((furan-2-ilmetil)amino)-9H-purin-2-il)acetamida]**



^1H RMN (DMSO- d_6 y D_2O) δ : 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.36-6.35 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: m/z 231 (M+H) $^+$.

Procedimiento general 17:



5

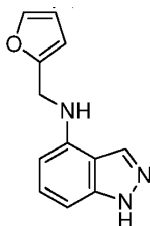
Paso 1: Una mezcla de 4-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (140 mg, 0,5 mmol), furan-2-ilmetanamina (50 mg, 0,5 mmol), t-BuONa (75 mg, 0,75 mmol), xantfos (20 mg) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg) en tolueno (3 ml) se agitó a 110 °C en condiciones de microondas durante 0.5 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (0-30 % EtOAc en éter de petróleo), dando el producto deseado N-(furan-2-ilmetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4- amina (60 mg, 40 % de rendimiento) LC-MS: m/z 298 (M+H) $^+$.

10

Paso 2: A una solución de N-(furan-2-ilmetilo)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-amina (60 mg, 0,2 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 N, 1 mL), y se agitó a 40 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 0,2 mL de NH_3 conc. en agua. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna inversa (0-60 % MeOH en agua) dio el producto N-(furan-2-ilmetilo)-1H-indazol-4-amina (15 mg, 35 % de rendimiento).

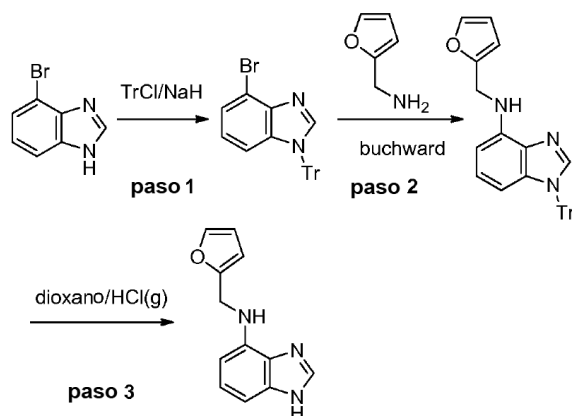
15

MTK-0067/NB645-001 N-furan-2-ilmetil-1H-indazol-4-amina



^1H RMN (metanol- d_4) δ : 8.13 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6.35-6.34 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H). LC-MS: m/z 214 (M+H) $^+$.

20 Procedimiento general 18:

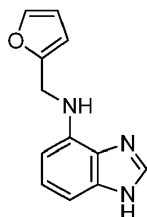


Paso 1: A una solución de 4-bromo-1H-benzo[d]imidazol (300 mg, 1,52 mmol) en THF seco (15 mL) se añadió NaH (60 %, 172 mg, 1,82 mmol), y se agitó a rt durante 0,5 h. Se añadieron (clorometanotriilo) tribenceno (551 mg, 1,58 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio cat. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (0-30 % EtOAc en éter de petróleo) para obtener el producto objetivo 4-bromo-1-tritil-1H-benzo[d]imidazol (460 mg, 69 % de rendimiento). LC-MS: m/z 439 (M+H)⁺.

Paso 2: Es lo mismo que el **procedimiento general 17 paso 1**.

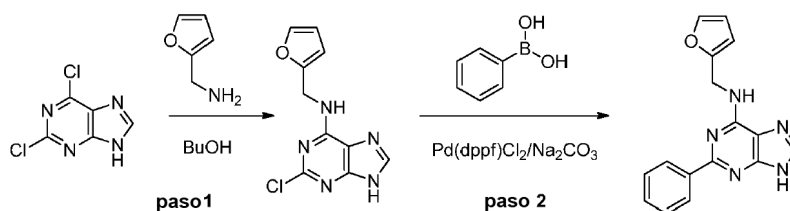
Paso 3: Es lo mismo que el **procedimiento general 17 paso 2**.

10 MTK-0079/NB645-006 [N-(furan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina]



¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,01 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 6,38-6,29 (m, 3H), 5,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6,4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 214 (M+H)⁺.

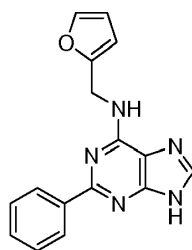
O. Procedimiento general 19:



Paso 1: Es igual que el **procedimiento general 16**.

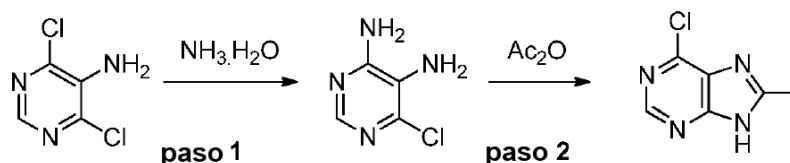
Paso 2: Una mezcla de 6-cloro-N-(furan-2-il-metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (250 mg, 1 mmol), ácido fenilborónico (160 mg, 1,3 mmol), Na₂CO₃ (320 mg, 3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (25 mg) en DMF/H₂O (4/1, 6 ml) se agitó a 120 °C en condiciones de microondas durante 2 h. La mezcla se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró, y se purificó mediante cromatografía instantánea en fase inversa (0-60 % de MeOH en agua) y luego se liofilizó para dar el producto deseado N-(furan-2-ilmetil)-2-fenil-9H-purin-6-amina como un sólido blanco (40 mg, 14 % de rendimiento).

MTK-0072/NB645-002 [N-(furan-2-ilmetil)-2-fenil-9H-purin-6-amina]



^1H RMN (metanol- d_4) δ : 8.43-8.41 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.46-7.45 (m, 4H), 6.39-6.37 (m, 2H), 4.95 (s, 2H). LC-MS: m/z 292 (M+H) $^+$.

P. Procedimiento general 20:



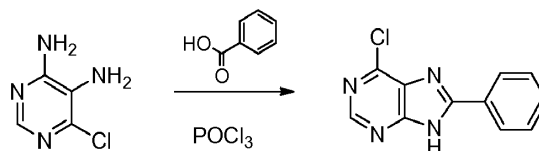
5

Paso 1: La suspensión de 4,6-dicloropirimidina-5-amina (1,64 g, 10 mmol) en 5 mL de NH_3 conc. en agua en tubo sellado se agitó a 100°C durante la noche. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto deseado 6-cloropirimidina-4,5-diamina como un sólido amarillo (1,2 g, 83 % de rendimiento). LC-MS: m/z 145 (M+H) $^+$.

10 **Paso 2:** Una solución de 6-cloropirimidina-4,5-diamina (432 mg, 3,0 mmol) en anhídrido acético (5 mL) se calentó a 120°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se suspendió en POCl_3 (10 mL) y se calentó a 120°C durante una noche. La reacción se concentró y se diluyó con EtOAc y sat. Solución de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (0-30 % EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto deseado 6-cloro-8-metil-9H-purina (263 mg, 52 % de rendimiento). LC-MS: m/z 169 (M+H) $^+$.

15

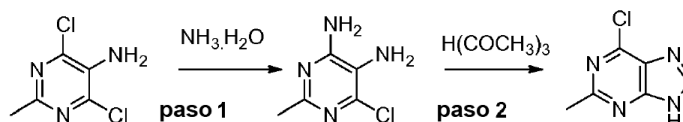
Q. Procedimiento general 21:



20

A una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (432 mg, 3,0 mmol), NH_4Cl (954 mg, 18 mmol) y ácido benzoico (366 mg, 3 mmol) en el matraz se añadió cloruro de fósforo (16,0 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 100°C . La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el exceso de cloruro de fósforo, y el residuo se añadió a agua (20 mL). El precipitado se filtró y se purificó por cromatografía instantánea (0 a 5 % Metanol/DCM) para obtener la 6-cloro-8-fenil-9H-purina (480 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 169 (M+H) $^+$.

R. Procedimiento general 22:

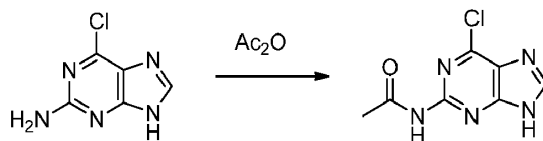


25

Paso 1: Es lo mismo que el procedimiento general 20 paso 1.

30

Paso 2: Una solución de 6-cloro-2-metilpirimidina-4,5-diamina (474 mg, 3,0 mmol) en trimetoximetano (15 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea (0-30 % EtOAc en éter de petróleo) dio 6-cloro-2-metil-9H-purina (250 mg, 50 % de rendimiento). LC-MS: m/z 169 (M+H) $^+$.

S. Procedimiento general 23:

5 **Paso 1:** Al anhídrido acético (25 mL) a 180 °C se añadió 6-cloro-9H-purin-2-amina (2 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt. y se añadió etoxietano. El precipitado se recogió por filtración y se secó. La purificación posterior mediante cromatografía instantánea en fase inversa (0-60 % MeOH en agua) dio N-(6-cloro-9H-purin-2- il)acetamida (450 mg, 17 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS: m/z 212 (M+H)⁺.

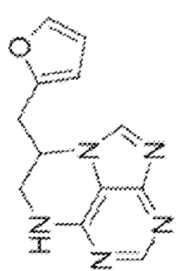
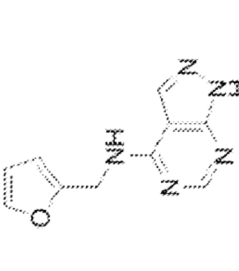
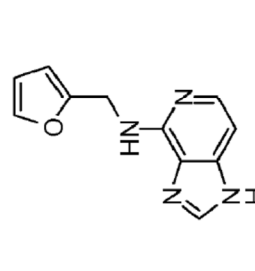
Ejemplo 2: Modulación de PINK1

10 Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos para modular la actividad de PINK1 en un experimento in vitro.

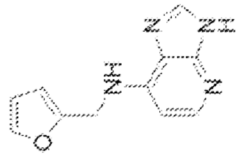
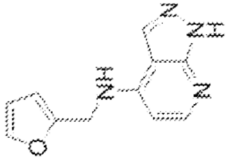
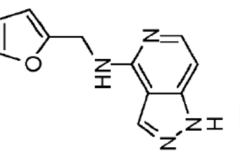
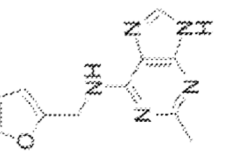
15 Se cultivaron células SH-SY5Y en una mezcla 1:1 de DMEM y F12 suplementada con 10 % FBS y antibióticos Pen/Strep (1X) en placas de 96 pocillos (~5,000 células/pocillo) a 37 grados Celsius en 90 ul por pocillo. Se añadieron a las células 10 ul de una mezcla 10X de los compuestos identificados a continuación en una mezcla de DMSO y medio. (mín. 2 pocillos por compuesto por placa), se dejó incubar durante 96 horas a 37 grados Celsius, y luego se añadió 25 uM de MG-132 durante 16 horas (un inhibidor del proteasoma que desencadena la apoptosis; se sabe que PINK1 se opone a esta toxicidad). Tras la incubación con MG-132, se añadieron 100 ul de reactivo Promega Caspase-Glo® directamente a cada pocillo para lisar las células y proporcionar un péptido sustrato de Caspasa 3/7 luminiscente para cuantificar la actividad de escisión de la caspasa. Todos los valores de la Tabla 2 se presentan como % de los valores de escisión de caspasas de la kinetina (la kinetina se ejecutó como control positivo en paralelo a los análogos de la kinetina que se muestran a continuación).

20

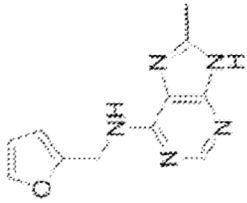
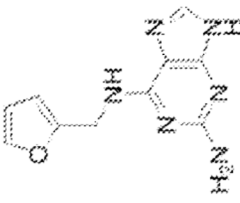
TABLA 2

		RUN1		RUN2		RUN3	
Compuesto (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Compuesto (promedio como % de kinetina)	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)
<p>MTK-48</p> 	115 %	127 %	122%	135 %	137 %	108 %	107 %
<p>MTK-51</p> 	115 %	127 %	92%	135 %	137 %	108 %	107 %
<p>MTK-57</p> 	102 %	108 %	112%	135 %	137 %	108 %	107 %

(continuación)

Estructura	RUN1		RUN2		RUN3	
	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)
<p>MTK-58</p> 	94%	102 %	108%	137 %	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)
<p>MTK-59</p> 	72%	115 %	108%	137 %	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)
<p>MTK-62</p> 	88%	102 %	132%	137 %	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)
<p>MTK-63</p> 	64%	102 %	98%	137 %	Control DMSO (promedio como % de kinetina)	Células solamente (promedio en % de kinetina)

(continuación)

Estructura	RUN1		RUN2		RUN3	
	Compuesto (promedio como % de kinequina)	Control DMSO (promedio como % de kinequina)	Compuesto (promedio como % de kinequina)	Control DMSO (promedio como % de kinequina)	Compuesto (promedio como % de kinequina)	Control DMSO (promedio como % de kinequina)
MTK-64 	79%	108 %	102 %	120%	137 %	93%
	Células solamente (promedio en % de kinequina)			Células solamente (promedio en % de kinequina)		Células solamente (promedio en % de kinequina)
MTK-68 	95%	132 %	132 %	132 %	108 %	107 %
	Células solamente (promedio en % de kinequina)			Células solamente (promedio en % de kinequina)		Células solamente (promedio en % de kinequina)

EJEMPLO 3**Estudio in vivo de la enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson (PD) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común en los Estados Unidos. Los síntomas motores predominantes de la PD, como la lentitud de movimientos, el temblor en reposo, la rigidez y los trastornos de la marcha, están causados por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). Aunque la etiología de la PD sigue siendo desconocida, tanto los factores genéticos como los ambientales parecen desempeñar un papel (Paisan-Ruiz et al., 2004; Vila y Przedborski, 2004). El neurotóxico 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) es una toxina neuronal dopaminérgica específica. El MPTP se convierte en 1-metil-4-fenil piridinio (MPP+) por parte de la astrogliá y, a continuación, provoca la muerte neuronal dopaminérgica específica en la SN, lo que da lugar a los síntomas clínicos de la PD en humanos, primates y ratones (Uhl et al., 1985). Por esta razón, la neurotoxicidad dopaminérgica inducida por el MPTP en ratones se utiliza ampliamente como modelo para la investigación de la PD. Se ha informado ampliamente de que el MPP+ provoca la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas in vitro y proporciona un modelo útil de la enfermedad de Parkinson in vitro. Se ha sugerido que las neurotrofinas factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) reducen la neurodegeneración inducida por el MPP+ in vitro (Hung & Lee, 1996); (Hou et al., 1996). Este estudio investigó el efecto neuroprotector del compuesto de prueba Mitokinin (kinetina) en función del tiempo de preincubación y la concentración en cultivos mesencefálicos primarios de ratón lesionados por la exposición al 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+), un modelo de enfermedad de Parkinson in vitro. El BDNF a 10 ng/ml se utilizará como control positivo en este estudio.

PROTOCOLO***Cultivos primarios de neuronas medianas espinosas***

Las neuronas dopaminérgicas de ratón se cultivan según lo descrito por Schinelli et al., 1988 y Viswanath et al., 2001. En resumen, se matan ratones hembra preñados de 14 días de gestación por dislocación cervical (Mouse C57Bl/6; Janvier Labs) y se extraen los fetos del útero. Los cerebros medios embrionarios se extraen y se colocan en un medio de Leibovitz (L15; PanBiotech; ref: P04-27055, lote: 4290114) que contiene un 2 % de Penicilina-Estreptomicina (PS; PanBiotech; ref: P06-07100; lote: 4810114) y 1 % de albúmina de suero bovino (BSA; PanBiotech; Ref: P06-1391100, lote: K030913). Para las preparaciones celulares sólo se utilizan las porciones ventrales de la flexión mesencefálica, ya que ésta es la región del cerebro en desarrollo rica en neuronas dopaminérgicas. Los cerebros medios se disocian por tripsinización durante 20 minutos a 37°C (tripsina EDTA 1X; PanBiotech Ref: P10-023100; lote: 1681013). La reacción se detiene mediante la adición de medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; PanBiotech Ref P04-03600; lote: 9710913) que contiene ADNasa I grado II (0,1 mg/ml; Panbiotech, ref: P60-37780100; lote: H130919) y 10 % de suero fetal de ternera (FCS; Invitrogen; ref: 10270-098; lote: 41Q4120K). A continuación, las células se disocian mecánicamente mediante 3 pases por una pipeta de 10 ml. A continuación, las células se centrifugan a 180 x g durante 10 minutos a 4°C de temperatura sobre una capa de BSA (3,5 %) en medio L15. El sobrenadante se desecha y las células de gránulo se vuelven a suspender en un medio de cultivo definido consistente en Neurobasal (Invitrogen, ref: 21103; lote: 1556347) complementado con B27 (2 %; Invitrogen; ref: 17504; lote: 1446691), L-glutamina (2 mM; PanBiotech; ref: P04-80100; lote: 6620314) y un 2 % de solución de PS. Las células viables se cuentan en un citómetro Neubauer mediante la prueba de exclusión del azul tripán. Las células se siembran a una densidad de 70.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos (los pocillos se recubren previamente con poli-L-lisina (Greiner)) y se cultivan a 37°C en una atmósfera humidificada de aire (95 %)/CO₂ (5 %). La mitad del medio se cambia cada 2 días con medio fresco. En estas condiciones, tras 5 días de cultivo, los astrocitos están presentes en el cultivo y liberan el factor de crecimiento que permite la diferenciación de las neuronas. Entre el cinco y el seis por ciento de la población de células neuronales son neuronas dopaminérgicas.

Exposición al MPP+ y tratamiento farmacológico

En resumen, en el día 5 de cultivo, se retiró el medio y se añadió medio fresco, sin o con kinetina (Sigma ref 48130) a 100 µM, 50 µM, 25 µM y con y sin BDNF 10 ng/ml durante 2 días, 6 días o 10 días. El día 7, 11 o 15 de cultivo, se retiró el medio y se añadió medio fresco, sin o con kinetina y sin o con BDNF a 10 ng/ml y con MPP+ (Sigma; ref: D048; lote 092M4729V; a 4 µM) en el medio de cultivo. Los compuestos de prueba se dejaron durante la intoxicación por MPP+. Se hicieron las siguientes condiciones:

- Control (DMSO 0,1 %)
- MPP+ (4 µM, 48 h) / vehículo
- MPP+ (4 µM, 48 h) + kinetina a 100 µM, 50 µM, 25 µM
- MPP+ (4 µM, 48 h) + BDNF (10 ng/ml)

Evaluación del punto final: medición del número total de neuronas TH positivas.

- Después de 48 horas de intoxicación en presencia o ausencia de los compuestos de prueba, las células se fijaron con una solución de paraformaldehído al 4 % (Sigma, ref 6148, lote: SLBH4356V) durante 20 minutos a temperatura ambiente, también se fijaron las condiciones de control siguiendo el mismo procedimiento. A continuación, se permeabilizaron las células y se bloquearon los sitios inespecíficos con una solución de solución salina tamponada con fosfato (PBS; PanBiotech; ref: P04-36500, Lote: 9650614) con un 0,1 % de saponina (Sigma; ref: S7900, Lote: BCBJ8417V) y suero fetal de ternera (FCS) al 1 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las células se incubaron con el anticuerpo monoclonal antitirosina hidroxilasa producido en ratón (TH, anticuerpos-Sigma; ref: T1299, Lote: 101M4796) PBS con 1 % de FCS, 0,1 % de saponina, durante 2 h a temperatura ambiente. Anticuerpo contra la neurona dopaminérgica teñida de TH.
- 5 El anticuerpo se reveló con Alexa Fluor 488 anti-ratón IgG de cabra (Molecular probe, ref: A11001, Lote: 1397999) en PBS con 1 % de FCS, 0,1 % de saponina, durante 1 hora a temperatura ambiente. Los núcleos de las células se marcaron con un marcador fluorescente (solución Hoechst, Sigma; ref: B1155, Lote: 011M4004V) en la misma solución.

- 15 Para cada condición, se tomaron 10 imágenes por pocillo utilizando el InCell AnalyzerTM 2000 (GE Healthcare) con un aumento de 20x. Se tomaron imágenes de cada pocillo de cultivo en las mismas condiciones. El análisis de los cuerpos celulares de las neuronas TH positivas se realizó con el software Developer (GE healthcare). Se proporcionaron un total de 6 datos por condición experimental. Se hicieron seis pocillos por condición (1 cultivo) para evaluar la supervivencia neuronal. Los datos se expresan en porcentaje de la condición de control. Los análisis estadísticos se realizaron en las diferentes condiciones utilizando la prueba ANOVA seguida de la prueba PLSD de Fisher.
- 20

Estadísticas

Los datos se expresaron como media \pm e.s. (de 6 datos por condición). Se realizó un análisis global de los datos mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA). El nivel de significación se establece en $p < 0,05$.

RESULTADOS

- 25 **A. Efecto de la Kinetina preincubada durante 2 días en las neuronas dopaminérgicas tras una lesión por MPP⁺**

- La FIG.1 representa los efectos de la preincubación con Kinetina durante 2 días en la supervivencia del cultivo de neuronas dopaminérgicas primarias de ratón lesionadas por MPP⁺ (4 μ M) expresado en porcentaje del control (media \pm e.s.m * $p < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0,005$; MPP⁺ vs control; Anova de una vía seguido de la prueba de Dunnett). El MPP⁺ aplicado a 4 μ M durante 48h indujo una gran y significativa disminución de las neuronas TH positivas (~50 %). La aplicación de BDNF (10 ng/mL) muestra un fuerte efecto protector contra la lesión por MPP⁺ (87 %, ***, $p < 0.001$).
- 30

- La preincubación de Kinetina 2 días antes de la lesión muestra un efecto protector en la supervivencia de las neuronas TH contra el MPP⁺ de forma dependiente de la dosis. Sólo la concentración más fuerte de Kinetina (100 μ M) induce un rescate estadísticamente significativo de la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas (70 %, **, $p < 0.01$). En conclusión, la kinetina a 100 μ M (preincubada 2 días antes de la intoxicación) es capaz de proteger a las neuronas TH positivas de la lesión por MPP⁺.
- 35

B. Efecto de la Kinetina preincubada durante 6 días en las neuronas dopaminérgicas tras una lesión por MPP⁺

- La FIG. 2 representa el efecto de la Kinetina preincubada durante 6 días sobre la supervivencia del cultivo de neuronas dopaminérgicas primarias de ratón lesionadas por MPP⁺ (4 μ M) expresado en porcentaje del control (media \pm e.s.m * $p < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0,005$; MPP⁺ vs control; Anova de una vía seguido de la prueba de Dunnett). El MPP⁺ aplicado a 4 μ M durante 48h indujo una gran y significativa disminución de las neuronas TH positivas (Fig 1) ~54 %. La aplicación de BDNF (10 ng/mL) muestra un fuerte efecto protector contra la lesión por MPP⁺ (84 %, **, $p < 0.01$).
- 40
- 45

- La preincubación de Kinetina 6 días antes de la lesión muestra un efecto protector en la supervivencia de las neuronas TH contra el MPP⁺ de forma dependiente de la dosis. Sólo la concentración más fuerte de Kinetina (100 μ M) induce un rescate estadísticamente significativo de la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas (72 %, *, $p < 0.05$). En conclusión, la kinetina a 100 μ M (preincubada 6 días antes de la intoxicación) es capaz de proteger a las neuronas TH positivas de la lesión por MPP⁺.
- 50

C. Efecto de la Kinetina preincubada durante 10 días en las neuronas dopaminérgicas tras una lesión por MPP⁺

- La FIG. 3 representa el efecto de la Kinetina preincubada durante 10 días sobre la supervivencia del cultivo de neuronas dopaminérgicas primarias de ratón lesionadas por MPP⁺ (4 μ M) expresado en porcentaje del control (media \pm e.s.m * $p < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0,005$; MPP⁺ vs control; Anova de una vía seguido de la prueba de
- 55

Dunnett). El MPP+ aplicado a 4 μ M durante 48h indujo una gran y significativa disminución de las neuronas TH positivas (Fig 1) ~47 %. La aplicación de BDNF (10 ng/mL) muestra un fuerte efecto protector contra la lesión por MPP+ (91 %, ***, $p < 0.001$).

5 La preincubación de Kinetina a 25 μ M y 50 μ M, 10 días antes de la lesión, muestra un efecto protector estadísticamente significativo sobre la supervivencia de las neuronas TH frente a la MPP+ (respectivamente un 76 % de supervivencia celular, *, $p < 0,05$ y 84 % de supervivencia celular, **, $p < 0.01$). Por el contrario, la concentración más fuerte de Kinetina (100 μ M) parece ser tóxica cuando se incubaba durante mucho tiempo en las neuronas dopaminérgicas.

10 La kinetina muestra un efecto protector significativo en las neuronas dopaminérgicas contra la lesión por MPP+. Este efecto es función del tiempo de preincubación de Kinetina y de la concentración. En efecto, un tiempo más largo de preincubación de Kinetina antes de la intoxicación por MPP+ (10 días) ha revelado una protección significativa de este compuesto en las dos concentraciones más bajas probadas 25 μ M y 50 μ M sin ningún efecto tóxico.

EJEMPLO 4

Experimentación in vivo

15 El objetivo de este estudio será investigar si los compuestos en investigación proporcionan protección al sistema dopaminérgico en un modelo de ratón de la enfermedad de Parkinson. La 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) es una neurotoxina precursora del MPP+, que provoca síntomas permanentes de la enfermedad de Parkinson al destruir las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del cerebro. En un modelo de MPTP, la muerte neuronal dopaminérgica bilateral de la sustancia negra y el agotamiento de la dopamina del cuerpo estriado se crean mediante la inyección i.p. repetida de MPTP. Los compuestos se administrarán durante 10 días antes de la exposición a la neurotoxina MPTP, y se seguirán administrando después hasta el sacrificio de los animales (ver detalles más abajo). Los niveles estriatales de dopamina (DA), ácido 3,2-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA) se evaluarán 7 días después de la inyección de MPTP con HPLC. Además, el daño selectivo a las neuronas dopaminérgicas en la SNc se evaluará con la inmunoreactividad de la tirosina hidroxilasa (TH).

25 Todos los experimentos con animales se llevarán a cabo de acuerdo con las directrices del Instituto Nacional de Salud (NIH) para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Para el experimento se utilizaron 45 ratones C57B1/6J machos de entre ocho y doce semanas de edad, adquiridos en CRL Alemania. Los animales se alojan a una temperatura estándar ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) y en un entorno con luz controlada (luces encendidas de 7 a 21 horas) con acceso *ad libitum* a comida y agua. El MPTP (Toronto Research Chemicals) se administra dos veces al día a la dosis de 15 mg/kg en solución salina i.p. a intervalos de 3 horas en dos días consecutivos (Días 0 y 1), siendo entonces la cantidad total de 60 mg/kg. El número de ratones por grupo tratado con MPTP es de 8 ($n=8$). Cada compuesto se preparará disolviéndolo en DMSO para crear una reserva de 50mM. 4ul de este caldo se combinarán con 76ul de agua o solución salina para preparar cada inyección i.p.

Grupos de experimentación:

35 Grupo 1: 8 ratones tratados con inyecciones i.p. de MTK-0043 comenzando 10 días antes del inicio del tratamiento con MPTP y continuando hasta el día 17 (sacrificio)

Grupo 2: 8 ratones tratados con inyecciones i.p. de MTK-0030 comenzando 10 días antes del inicio del tratamiento con MPTP y continuando hasta el día 17 (sacrificio)

40 Grupo 3: 8 ratones tratados con inyecciones i.p. de MTK-0034 comenzando 10 días antes del inicio del tratamiento con MPTP y continuando hasta el día 17 (sacrificio)

Grupo 4: 8 ratones tratados con inyecciones i.p. de MTK-0001 comenzando 10 días antes del inicio del tratamiento con MPTP y continuando hasta el día 17 (sacrificio)

Grupo 5: 8 ratones sin inyecciones de compuestos antes del inicio del tratamiento con MPTP

45 Grupo 6: 5 ratones ingenuos sin inyecciones de MPTP o de vehículo se utilizan como controles para las mediciones de HPLC (niveles normales de dopamina)

50 En el día 17, los animales serán anestesiados de forma terminal con pentobarbital (Mebumat, Orion Pharma) y serán sometidos a una punción cardíaca para recoger muestras de sangre en tubos EDTA preenfriados (baño de hielo). Los tubos se mantienen en hielo y el plasma se separa por centrifugación a 2000 g ($+4^\circ\text{C}$) inmediatamente. Se transfieren 150-200 μ l de plasma de cada ratón a tubos de polipropileno preenfriados y se mantienen congelados a -80°C hasta su envío al Patrocinador. A continuación, los ratones serán perfundidos transcardialmente con solución salina heparinizada (2,5 UI/ml) para extraer la sangre del cerebro. Se extraerán los cerebros y los estriados se diseccionarán in toto, se agruparán, se pesarán y se congelarán en nitrógeno líquido y se almacenarán a -80°C .

El bloque cerebral posterior que contiene la SN se fija por inmersión en paraformaldehído al 4 % en tampón fosfato 0,1 M (PB) durante 24 horas. Tras la crioprotección en sacarosa al 30 % en PB 0,1M durante 2-3 días, los bloques

se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C para la IHC de TH. El tejido cerebral restante (fracción de reposo) se diseccionará, se pesará y se congelará en nitrógeno líquido, y se almacenará a -80°C hasta su envío al patrocinador.

Inmunohistoquímica de la tirosina hidroxilasa

5 Se preparan criosecciones coronales de 20 µm de espesor con un criostato (entre AP -2,7 a 3,0 desde el bregma a intervalos de 100 µm). Las secciones adicionales de cada ratón (2 juegos de portaobjetos) se almacenarán congeladas para un posible aumento del recuento. Para la inmunohistoquímica de TH, las secciones se harán reaccionar con anticuerpo anti-TH (1:1000; Chemicon) durante 1 día a +4°C. A continuación, las secciones se incubarán con el anticuerpo secundario Alexa fluor (1:200; Molecular Probes). Finalmente, las secciones serán enjuagadas, deshidratadas, cubiertas con un cubreobjetos y examinadas con el microscopio Olympus AX-70. El número de neuronas inmunofluorescentes de TH se determinará bilateralmente contando las células inmunopositivas a través de la pars compacta del SN (4 secciones por animal).

15 Las concentraciones de dopamina (DA), ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA) en muestras de tejido estriatal de ratón se determinarán por el procedimiento de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección electroquímica.

20 Tras la descongelación en hielo, las muestras de tejido se homogeneizan (1:10, p/v) en ácido perclórico 0,1 M con el desintegrador ultrasónico MSE Soniprep 150 (MSE Scientific Instruments, Crawley, UK). Los homogeneizados de tejido se centrifugarán durante 15 minutos a 15000 g a 4°C. Los sobrenadantes se filtrarán a través de una membrana de polipropileno (GHP Acrodisc 13 0,45 µm, Pall Corporation, Ann Arbor, MI, USA) y se diluirán (1:1) con ácido perclórico 0,1 M. Las muestras se transferirán a viales de plástico y se analizarán inmediatamente.

25 El sistema HPLC de la ESA (ESA Inc., Chelmsford, MA, USA) consiste en un sistema de suministro de disolvente 582, un desgasificador al vacío DG-1210, un automuestreador 542, una cámara termostatazada 880, un detector de matriz electroquímica CoulArray® 5600 de ocho canales equipado con una célula de microdiálisis 5014B de dos canales y un módulo de adquisición de datos CoulArray® para Windows (versión 1.00). Los potenciales aplicados son -175 mV (canal 1), +225 mV (canal 2), +350 mV (canal 3) y +450 mV (canal 4). DA y DOPAC se detectan en el canal 2 y HVA en el canal 3. El volumen de inyección es de 10 µl.

30 Los analitos se separan en una columna en fase inversa Zorbax SB-Aq (2,1 100 mm, 3,5 µm, Agilent Technologies Inc., Little Falls, Wilmington, DE, USA) con una precolumna Zorbax SB-Aq (2,1,12,5 mm, 5 µm) en una corrida isocrática. La columna se mantendrá a 35 °C. La fase móvil es 100 mM de fosfato sódico monobásico que contiene 4,75 mM de ácido cítrico monohidratado, 7 mM de ácido 1-octanesulfónico y mezcla de 50 µM de EDTA disódico - acetnitrilo (98:2, v/v). El pH de la fase móvil se ajustará a 2,2 con ácido o-fosfórico. El caudal es de 0,3 ml/min. Los niveles de DA, DOPAC y HVA se expresarán en nmol/g de tejido húmedo.

Los ratones serán pesados en los días 0, 10 y 17.

35 Los animales son controlados diariamente por el personal del laboratorio. En el caso de que el estado de salud general de un animal haya empeorado significativamente, se acaba con el ratón mediante una sobredosis de CO₂ y se le decapita. Las definiciones de los criterios de valoración aceptables incluyen: ausencia de movimientos espontáneos e incapacidad para beber o comer en un período de observación de 24 horas, hemorragia masiva, inflamación espontánea, ausencia de anatomía, hinchazón o tumores de más de 20 mm e incapacidad para enderezarse en un período de 30 segundos.

40 Todos los valores se presentarán como media ± desviación estándar (SD) o error estándar de la media (SEM), y las diferencias se consideran estadísticamente significativas al nivel P<0,05. El análisis estadístico se realizará con el programa estadístico StatsDirect. Las diferencias entre las medias de los grupos se analizan mediante una prueba t no emparejada o un ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnet (comparación con el grupo de control (=vehículo)).

45 La documentación delinearé: el peso corporal, el número medio de neuronas viables TH-positivas en el SNc, los niveles medios de DA, DOPAC y HVA en el estriado.

EJEMPLO 5

El experimento anterior será sustancialmente el mismo, excepto que la dosificación ocurrirá menos de 10 días antes del inicio del tratamiento con MPTP para cada grupo experimental.

50 EJEMPLO 6

El experimento anterior será sustancialmente el mismo, excepto que la dosificación ocurrirá menos de 10 días antes del inicio del tratamiento con MPTP para cada grupo experimental y la dosificación también se probará a concentraciones similares pero alimentadas oralmente a través del suministro de agua antes del inicio del tratamiento con MPTP.

EJEMPLO 7

Se realizará el siguiente experimento para determinar si los compuestos reducen los síntomas de la LD en un modelo de ratón de la enfermedad. En resumen, los ratones *Ndufs4*-nulos (KO) serán criados como se describe. Los ratones NesKO se harán cruzando los ratones *Ndufs4* condicionales con ratones Nestin-Cre. Se utilizarán ratones *Pcp2-Cre* y ratones *Ubc-CreERT2* para inactivar *Ndufs4* en las células de Purkinje o en el adulto mediante la administración de tamoxifeno, respectivamente. Los ratones se mantendrán con una dieta para roedores (5053; Picolab) y agua ad libitum con un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas a 22 °C.

Los detalles de la colocación visual/respuesta táctil, la exploración de luz/oscuridad y las pruebas de rotarod se pueden encontrar a continuación. En resumen, la colocación visual/respuesta táctil. Para comprobar la visión de los ratones NesKO, se analizará el reflejo de alcance de la pata delantera. Cuando los ratones NesKO mostraban una curvatura del tronco o un agarre de las extremidades traseras, se sustituía la respuesta táctil. Los ratones se levantarán por la cola y se moverán hacia el borde del mostrador a una velocidad constante, disminuyendo la velocidad a medida que el ratón se acerca al borde del mostrador. El reflejo de alcance se anotará tres veces con 30 s entre cada ensayo, antes de que los bigotes del ratón toquen la superficie del mostrador. Los datos se cuantificaron como el porcentaje de eventos de alcance de la pata delantera.

Exploración de luz/oscuridad. Para determinar si los ratones KO podían diferenciar entre la luz y la oscuridad, los ratones se aclimatarán a una jaula limpia de 20 × 31 cm con relleno fresco durante 1 h. Un tercio de la jaula estaba cubierto y a oscuras, y los otros dos tercios tenían luz brillante. A continuación, se transfiere un único sujeto de prueba a una jaula similar y se graba en vídeo el movimiento exploratorio. Los ratones KO pasaron un tiempo equivalente al de los controles explorando el lado luminoso de la jaula.

Rotarod. Los ratones se colocarán en un tambor giratorio (Rotarod; San Diego Instruments) que se acelerará gradualmente de 4 rpm a 50 rpm durante una prueba de 3 minutos. Se promediaron los resultados de tres a cinco réplicas de cada prueba. Para los ratones tratados con tamoxifeno *UbCre-ERT*, las primeras seis sesiones tuvieron lugar tras el último día de tratamiento con tamoxifeno cada 3-5 días durante 1 mes. Las últimas tres sesiones tuvieron lugar durante los 3 días previos al sacrificio de los ratones a los ~7, 6, 5, 4, 3, 2 y/o 1 mes después del tratamiento.

Los ensayos de actividad mitocondrial se realizarán como se describe en Kruse. En resumen, se prepararán extractos enriquecidos con mitocondrias utilizando la homogeneización Dounce y la centrifugación diferencial para separar las mitocondrias de otras membranas celulares y del citosol. Las partículas submitocondriales se producirán por sonicación durante 10 s en hielo utilizando un sonificador Branson 250 al 50 % de pulso y al 30 % de potencia. La actividad de los complejos respiratorios se determinará registrando el cambio en la absorbancia de la decilubiquinona, NADH en presencia de sustratos específicos; se añadirán inhibidores de complejos específicos para aislar la contribución de complejos específicos. La polarografía se realizará utilizando tejido cerebral homogeneizado. Las actividades complejas se medirán controlando la tasa de consumo de oxígeno con un electrodo de oxígeno. Se utilizaron sustratos e inhibidores específicos de los complejos para determinar el consumo de oxígeno de los complejos I, II o IV.

Los ratones en diferentes etapas de la enfermedad serán anestesiados con una sobredosis de pentobarbital, perfundidos con PBS, seguido de paraformaldehído (PFA) al 4 %. Se cortaron secciones de tejido y se sometieron a tinciones de H&E, Luxol Fast Blue, Gallyas silver, Golgi, X-Gal o FluoroJade C mediante procedimientos estándar. Se utilizaron secciones de parafina de 8 µm o secciones de flotación libre de 30 µm para la inmunofluorescencia con anticuerpos primarios contra lo siguiente GFAP, laminina, CNPasa o caspasa 3 u 8, AMPK fosforilada o acetil-CoA carboxilasa, Iba-1-cfos, periferina, proteína básica de la mielina, calbindina; CD11b o NeuN. Las fuentes de los anticuerpos, las diluciones y los detalles de visualización se pueden encontrar en Procedimientos SI. La EM se realizó mediante técnicas estándar (Procedimientos SI).

Las transferencias Western para *Ndufs4*, caspasa-9 escindida, caspasa-8 escindida y GFAP se realizarán como se describe en otra parte (33) y en Procedimientos SI. La oxidación de las proteínas se evaluó mediante un kit de detección Oxyblot. Para el análisis de Southern blot del gen *Ndufs4*, el ADN del cerebelo, del tronco cerebral o del cerebro anterior o posterior se digirió con BspHI, se electroforizó en geles de agarosa al 1,0 %, se transfirió a una membrana de nailon y se hibridó con una sonda única que distinguiría los alelos *Ndufs4+*, *Ndufs4^{1ox}* y *Ndufs4^Δ*.

EJEMPLO 8**Modelo de *Drosophila* de enfermedad mitocondrial tratado con kinetina**

Las mutaciones que afectan al complejo I mitocondrial, un ensamblaje de múltiples subunidades que acopla la transferencia de electrones al bombeo de protones, son la causa más frecuente de las enfermedades mitocondriales hereditarias. Aquí se utiliza un modelo de *Drosophila* de deficiencia del complejo I causado por una mutación homoplásmica en el gen de la *subunidad 2 de la NADH deshidrogenasa* codificada en la mitocondria (*ND2*). Los mutantes de *ND2* presentan fenotipos que se asemejan a los síntomas de las enfermedades mitocondriales, como la reducción de la esperanza de vida, la neurodegeneración progresiva, la disminución del potencial de la membrana

mitocondrial neuronal y la reducción de los niveles de ATP neuronal. Este modelo mutante ND2 se utilizó en el análisis de comportamiento de "sensibilidad a la explosión" para mostrar los efectos del tratamiento con kinetina.

PROCEDIMIENTOS

Cepas de *Drosophila* y mantenimiento

- 5 Todas las cepas de *Drosophila* se mantuvieron en un medio estándar de harina de maíz/melaza a 25°C con un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas. El stock de *ND2del1* y *ND2ins1* se obtuvo del laboratorio del Dr. Patrick O'Farrell (Universidad de California, San Francisco) (Xu et al., 2008). El stock isogénico *w1118* se obtuvo del Bloomington *Drosophila* Stock Center de la Universidad de Indiana. Para controlar las diferencias en los antecedentes genéticos nucleares, se cruzaron los mutantes *ND2* con la cepa *w1118*. La descendencia F1 derivada del cruce de hembras mutantes *ND2* con machos *w1118* se utilizó como grupo experimental, dado que heredan el ADNmt de la cepa mutante *ND2*; la descendencia F1 derivada del cruce de machos mutantes *ND2* con hembras *w1118* se utilizó como grupo de control, dado que heredan el ADNmt de la cepa *w1118*. El estatus homoplásmico de la mutación *ND2del1* de la cepa mutante *ND2* cruzada se reconfirmó mediante PCR y análisis de digestión de restricción.

Parálisis inducida por estrés mecánico

- 15 Las cepas de *Drosophila* con mutaciones que afectan a la función mitocondrial suelen mostrar un fenotipo paralítico análogo, similar al de las convulsiones, causado por el estrés mecánico, denominado "sensibilidad a la explosión" (Celotto et al., 2011; Fergestad et al., 2006; Ganetzky y Wu, 1982). Las moscas fueron ensayadas para la sensibilidad a la explosión utilizando una modificación de un protocolo previamente publicado (Ganetzky y Wu, 1982). En resumen, las moscas fueron sometidas a vórtex durante 10 segundos en frascos de vidrio invertidos que contenían tapones de algodón, y se registró el tiempo necesario para que cada animal se enderezara.

Exposición al MPP+ y tratamiento farmacológico

- 25 En resumen, las moscas mutantes *ND2* fueron tratadas con Kinetina durante toda su vida. Después de envejecer 15 días, se les hizo una prueba de parálisis sensible a la explosión. Se establecieron las siguientes condiciones: Control (sin DMSO, $n = 48$), DMSO ($n = 66$), Adenina ($n = 76$) y Kinetina ($n = 68$). Todas las condiciones se trataron con 10 μM de fármaco con el mismo volumen de DMSO.

Estadísticas

A menos que se indique lo contrario, las pruebas de significación estadística se calcularon utilizando una prueba t de Student no apareada de dos colas.

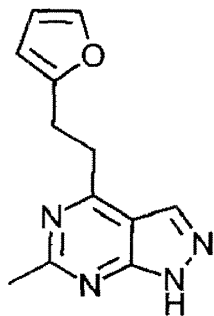
RESULTADOS

- 30 FIG. 4 muestra una disminución significativa del tiempo necesario para la recuperación de las moscas tratadas con kinetina en comparación con otras condiciones. Media del control = aproximadamente 17 segundos. Media del dimetilsulfóxido (DMSO) = aproximadamente 14 segundos. Media de adenina (A) = aproximadamente 9 segundos. Media de kinetina (K) = 0,5 segundos.

EJEMPLO 9

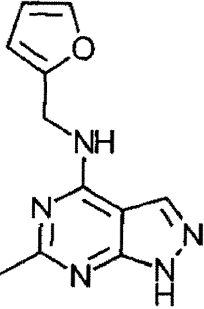
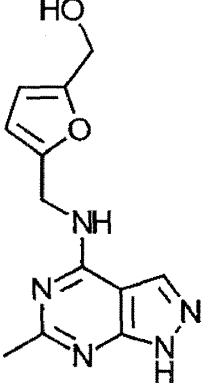
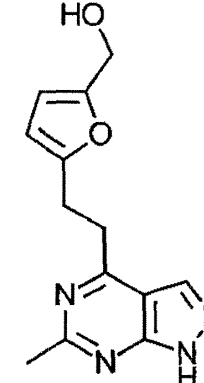
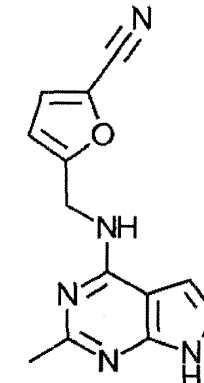
35

TABLA A

COMPUESTOS	
5-[2-(2-Furil)etil]-3-metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraeno	

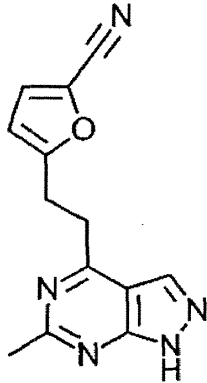
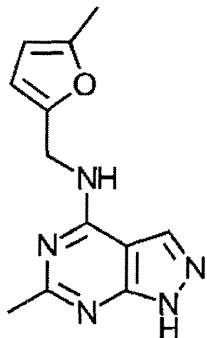
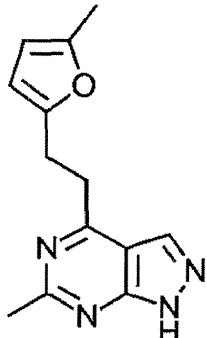
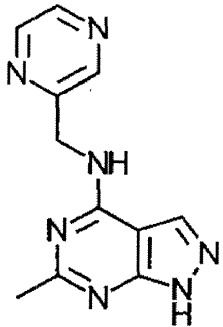
(continuación)

COMPUESTOS

(Furfuril)(3-metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo(4.3.0)nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)amina	
{5-[(6-Metil-1,2,5,7-tetraza-1H-inden-4-Ilamino)metil]-2-furil}metanol	
{5-[2-(6-Metil-1,2,5,7-tetraza-1H-inden-4-il)etil]-2-furil}metanol	
5-[(6-Metil-1,2,5,7-tetraza-1H-inden-4-Ilamino)metil]-2-furonitrilo	

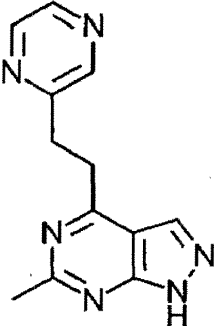
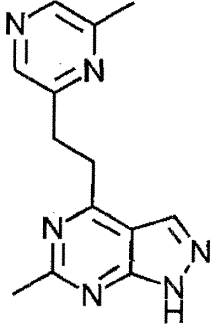
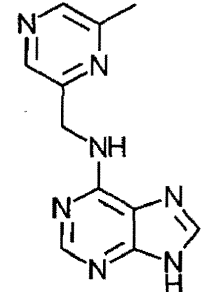
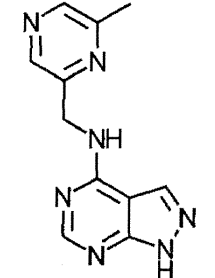
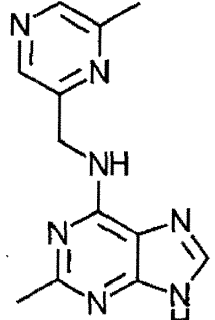
(continuación)

COMPUESTOS

5-[2-(6-Metil-1,2,5,7-tetraza-1H-inden-4-il)etil]-2-furonitrilo	
[(5-Metil-2-furil)metil](6-metil-1,2,5,7-tetraza-1H-inden-4-il)amina	
6-Metil-4-[2-(5-metil-2-furil)etil]-1,2,5,7-tetraza-1H-indeno	
[(2-Pirazinil)metil](6-metil-1,2,5,7-tetraza-1H-inden-4-il)amina	

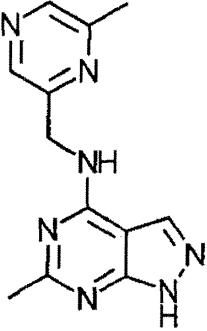
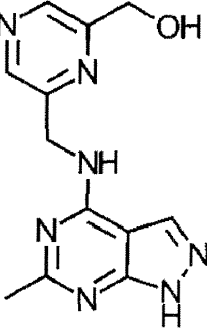
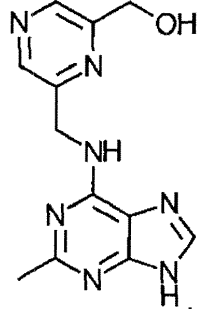
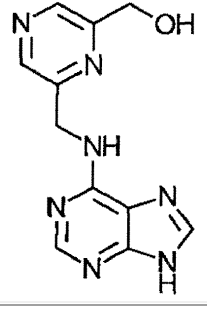
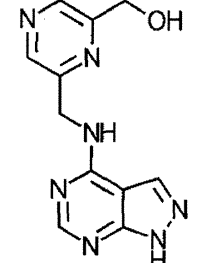
(continuación)

COMPUESTOS

6-Metil-4-[2-(2-pirazinil)etil]-1,2,5,7-tetraza-1H-indeno	
3-Metil-5-[2-(6-metil-2-pirazinil)etil]-2.4.8.9-tetraza biciclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraeno	
(9a-Adenineil)(6-metil-2-pirazinil)metano	
[(6-Metil-2-pirazinil)metil]-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-ilamina	
2-metil-9a-[(6-metil-2-pirazinil)metil]adenina	

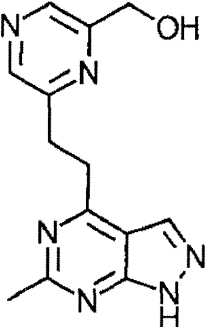
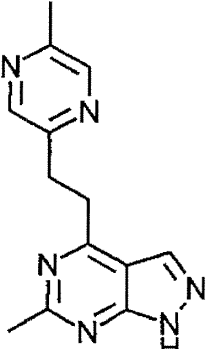
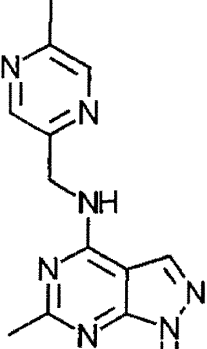
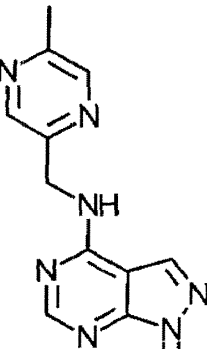
(continuación)

COMPUESTOS

<p>[(6-Metil-2-pirazinil)metil](3-metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)amina</p>	
<p>(6-[(3-metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-ilamino)metil]-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>(6-[(2-metil-9a-adenineil)metil]-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>{6-[(9a-Adenineil)metil]-2-pirazinil}metanol</p>	
<p>(6-[(2.4.8.9-Tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-ilamino)metil]-2-pirazinil)metanol</p>	

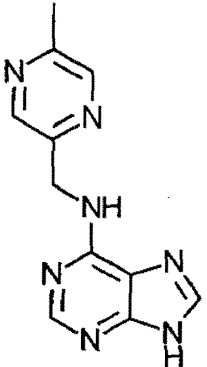
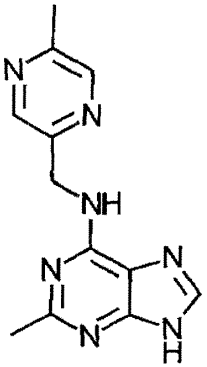
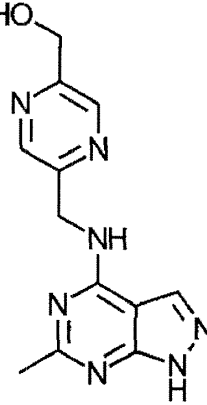
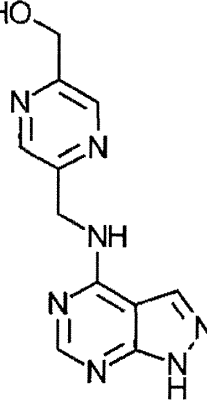
(continuación)

COMPUESTOS

<p>(6-{2-(3-Metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)etil}-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>3-Metil-5-[2-(5-metil-2-pirazinil)etil]-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraeno</p>	
<p>[(5-Metil-2-pirazinil)metil](3-metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)amina</p>	
<p>[(5-Methy)-2-pirazinil)metil]-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-ilamina</p>	

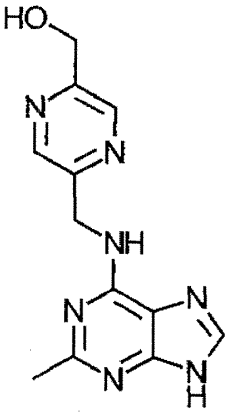
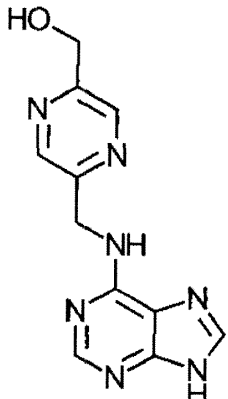
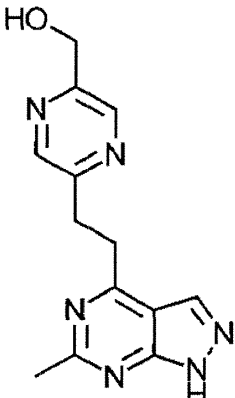
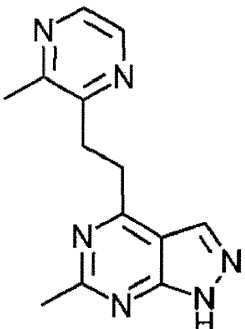
(continuación)

COMPUESTOS

(9a-Adenineil)(5-metil-2-pirazinil)metano	 <p>The structure shows a 2-pyridazin-5-ylmethyl group attached to the 9a-position of an adenine ring. The adenine ring has a methyl group at the 2-position.</p>
2-metil-9a-[(5-metil-2-pirazinil)metil]adenina	 <p>The structure shows a 2-pyridazin-5-ylmethyl group attached to the 9a-position of an adenine ring. The adenine ring has methyl groups at the 2 and 6 positions.</p>
(5-[(3-metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-ilamino)metil]-2-pirazinil)metanol	 <p>The structure shows a 2-pyridazin-5-ylmethyl group attached to the 9a-position of an adenine ring. The adenine ring has a methyl group at the 2-position. The pyridazinyl group has a hydroxymethyl group at the 5-position.</p>
(5-[(2.4.8.9-Tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-ilamino)metil]-2-pirazinil)metanol	 <p>The structure shows a 2-pyridazin-5-ylmethyl group attached to the 9a-position of an adenine ring. The adenine ring has a methyl group at the 2-position. The pyridazinyl group has a hydroxymethyl group at the 5-position.</p>

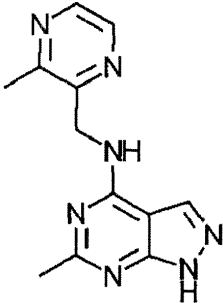
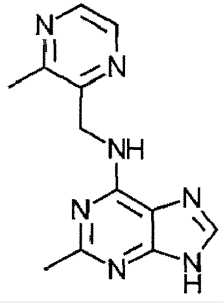
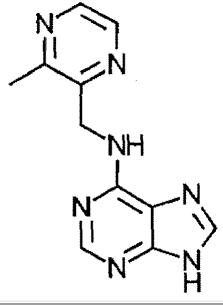
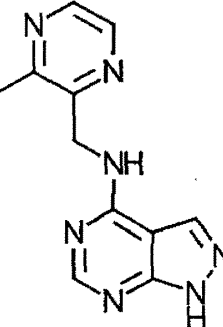
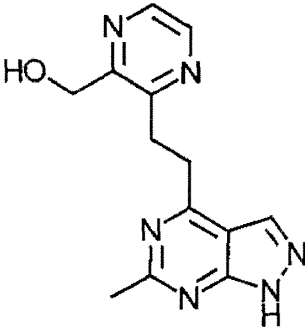
(continuación)

COMPUESTOS

<p>{5-((2-metil-9a-adenineil)metil)}-2-pirazinil}metanol</p>	
<p>{5-[(9a-Adenineil)metil]}-2-pirazinil}metanol</p>	
<p>(5-{2-(3-Metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)etil}-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>3-Metil-5-[2-(3-metil-2-pirazinil)etil]-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraeno</p>	

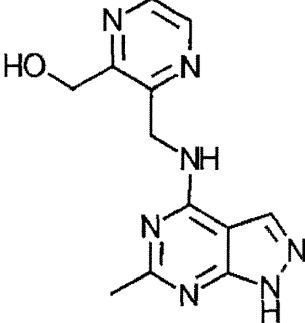
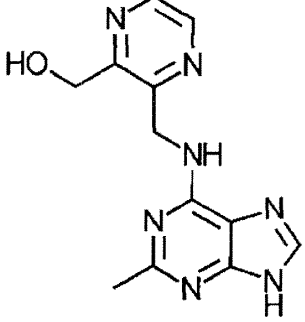
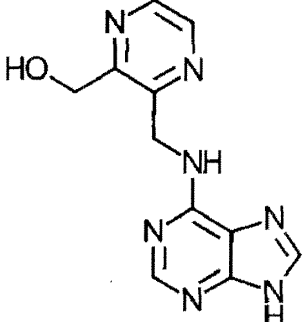
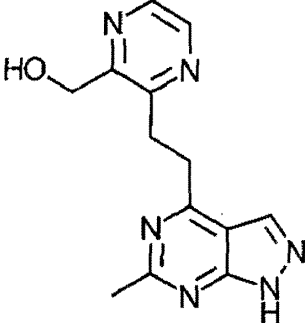
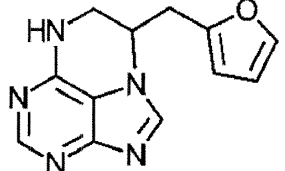
(continuación)

COMPUESTOS

<p>[(3-Metil-2-pirazinil)metil](3-metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)amina</p>	
<p>2-metil-9a-[(3-metil-2-pirazinil)metil]adenina</p>	
<p>(9a-Adenineil)(3-metil-2-pirazinil)metano</p>	
<p>[(3-Metil-2-pirazinil)metil]-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-ilamina</p>	
<p>(3-{2-(3-Metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)etil}-2-pirazinil)metanol</p>	

(continuación)

COMPUESTOS

<p>{3-[(3-Metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-llamino)metil]-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>{3-[(2-metil-9a-adenil)metil]-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>13-[(9a-Adenineil)metil]-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>(3-{2-(3-Metil-2.4.8.9-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,7-tetraen-5-il)etil}-2-pirazinil)metanol</p>	
<p>MTK-0048 (1,2a,5,6,8-Pentaza-4,5-dihidro-3H-acenaftilen-3-il)(2-furil)metano</p>	

(continuación)

COMPUESTOS

<p>MTK-0069 (Furfuril)-1.7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,6,8-tetraen-2-ilamina</p>	
---	--

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Mitokinin LLC De Roulet, Daniel DeVita, Robert

5 <120> COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS QUE UTILIZAN LAS MISMAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y MITOCONDRIALES

<130> 140893.00102

<150> US 61/938,691

<151>2014-02-11

10 <160> 3

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1 <211> 109 <212> PRT <213> Homo sapiens

<400>1

Met Leu Trp Trp Leu Val Leu Leu Leu Leu Pro Thr Leu Lys Ser Val
1 5 10 15

Phe Cys Ser Leu Val Thr Ser Leu Tyr Leu Pro Asn Thr Glu Asp Leu
20 25 30

Ser Leu Trp Leu Trp Pro Lys Pro Asp Leu His Ser Gly Thr Arg Thr
35 40 45

Glu Val Ser Thr His Thr Val Pro Ser Lys Pro Gly Thr Ala Ser Pro
50 55 60

Cys Trp Pro Leu Ala Gly Ala Val Pro Ser Pro Thr Val Ser Arg Leu
65 70 75 80

Glu Ala Leu Thr Arg Ala Val Gln Val Ala Glu Pro Leu Gly Ser Cys
85 90 95

Gly Phe Gln Gly Gly Pro Cys Pro Gly Arg Arg Arg Asp
100 105

15 <210> 2 <211> 580 <212> PRT <213> Mus musculus

<400>2

Met Ala Val Arg Gln Ala Leu Gly Arg Gly Leu Gln Leu Gly Arg Ala
1 5 10 15

ES 2 919 024 T3

Leu Leu Leu Arg Phe Ala Pro Lys Pro Gly Pro Leu Phe Gly Trp Gly
 20 25 30
 Lys Pro Gly Pro Ala Ala Ala Trp Gly Arg Gly Glu Arg Pro Gly Gln
 35 40 45
 Val Val Ser Pro Gly Ala Gln Pro Arg Pro Val Gly Leu Pro Leu Pro
 50 55 60
 Asp Arg Tyr Arg Phe Phe Arg Gln Ser Val Ala Gly Leu Ala Ala Arg
 65 70 75 80
 Ile Gln Arg Gln Phe Met Val Arg Ala Arg Gly Gly Ala Gly Pro Cys
 85 90 95
 Gly Arg Ala Val Phe Leu Ala Phe Gly Leu Gly Leu Gly Leu Ile Glu
 100 105 110
 Glu Lys Gln Ala Glu Gly Arg Arg Ala Ala Ser Ala Cys Gln Glu Ile
 115 120 125
 Gln Ala Ile Phe Thr Gln Lys Thr Lys Arg Val Ser Asp Pro Leu Asp
 130 135 140
 Thr Arg Cys Trp Gln Gly Phe Arg Leu Glu Asp Tyr Leu Ile Gly Gln
 145 150 155 160
 Ala Ile Gly Lys Gly Cys Asn Ala Ala Val Tyr Glu Ala Thr Met Pro
 165 170 175
 Thr Leu Pro Gln His Leu Glu Lys Ala Lys His Leu Gly Leu Ile Gly
 180 185 190
 Lys Gly Pro Asp Val Val Leu Lys Gly Ala Asp Gly Glu Gln Ala Pro
 195 200 205
 Gly Thr Pro Thr Phe Pro Phe Ala Ile Lys Met Met Trp Asn Ile Ser
 210 215 220
 Ala Gly Ser Ser Ser Glu Ala Ile Leu Ser Lys Met Ser Gln Glu Leu
 225 230 235 240
 Val Pro Ala Ser Arg Val Ala Leu Ala Gly Glu Tyr Gly Ala Val Thr
 245 250 255
 Tyr Arg Arg Ser Arg Asp Gly Pro Lys Gln Leu Ala Pro His Pro Asn
 260 265 270

ES 2 919 024 T3

Ile Ile Arg Val Phe Arg Ala Phe Thr Ser Ser Val Pro Leu Leu Pro
 275 280 285

Gly Ala Leu Ala Asp Tyr Pro Asp Met Leu Pro Pro His Tyr Tyr Pro
 290 295 300

Glu Gly Leu Gly His Gly Arg Thr Leu Phe Leu Val Met Lys Asn Tyr
 305 310 315 320

Pro Cys Thr Leu Arg Gln Tyr Leu Glu Glu Gln Thr Pro Ser Ser Arg
 325 330 335

Leu Ala Thr Met Met Thr Leu Gln Leu Leu Glu Gly Val Asp His Leu
 340 345 350

Val Gln Gln Gly Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Asp Asn Ile Leu
 355 360 365

Val Glu Trp Asp Ser Asp Gly Cys Pro Trp Leu Val Ile Ser Asp Phe
 370 375 380

Gly Cys Cys Leu Ala Asp Gln His Val Gly Leu Arg Leu Pro Phe Asn
 385 390 395 400

Ser Ser Ser Val Glu Arg Gly Gly Asn Gly Ser Leu Met Ala Pro Glu
 405 410 415

Val Ser Thr Ala His Ser Gly Pro Ser Ala Val Ile Asp Tyr Ser Lys
 420 425 430

Ala Asp Thr Trp Ala Val Gly Ala Ile Ala Tyr Glu Ile Phe Gly Leu
 435 440 445

Ala Asn Pro Phe Tyr Gly Gln Gly Ser Ala His Leu Glu Ser Arg Ser
 450 455 460

Tyr Gln Glu Ala Gln Leu Pro Glu Met Pro Glu Ser Val Pro Pro Glu
 465 470 475 480

Ala Arg Arg Leu Val Arg Ser Leu Leu Gln Arg Glu Ala Ser Lys Arg
 485 490 495

Pro Ser Ala Arg Leu Ala Ala Asn Val Leu His Leu Ser Leu Trp Gly
 500 505 510

Glu His Leu Leu Ala Leu Lys Asn Leu Lys Leu Asp Lys Met Ile Ala

ES 2 919 024 T3

515 520 525

Trp Leu Leu Gln Gln Ser Ala Ala Thr Leu Leu Ala Asp Arg Leu Arg
 530 535 540

Glu Lys Ser Cys Val Glu Thr Lys Leu Gln Met Leu Phe Leu Ala Asn
 545 550 555 560

Leu Glu Cys Glu Ala Leu Cys Gln Ala Ala Leu Leu Leu Ser Ser Trp
 565 570 575

Arg Ala Ala Pro
 580

<210> 3 <211> 257 <212> PRT <213> Rattus norvegicus

<400>3

Met Ala Val Arg Gln Ala Leu Gly Arg Gly Leu Gln Leu Gly Arg Ala
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Arg Phe Ala Pro Lys Pro Gly Pro Val Ser Gly Trp Gly
 20 25 30

Lys Pro Gly Pro Gly Ala Ala Trp Gly Arg Gly Glu Arg Pro Gly Arg
 35 40 45

Val Ser Ser Pro Gly Ala Gln Pro Arg Pro Leu Gly Leu Pro Leu Pro
 50 55 60

Asp Arg Tyr Arg Phe Phe Arg Gln Ser Val Ala Gly Leu Ala Ala Arg
 65 70 75 80

Ile Gln Arg Gln Phe Val Val Arg Ala Arg Gly Gly Ala Gly Pro Cys
 85 90 95

Gly Arg Ala Val Phe Leu Ala Phe Gly Leu Gly Leu Gly Leu Ile Glu
 100 105 110

Glu Lys Gln Ala Glu Ser Arg Arg Ala Ala Ser Ala Cys Gln Glu Ile
 115 120 125

Gln Ala Ile Phe Thr Gln Lys Asn Lys Gln Val Ser Asp Pro Leu Asp
 130 135 140

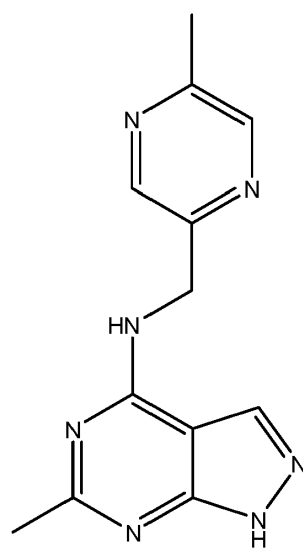
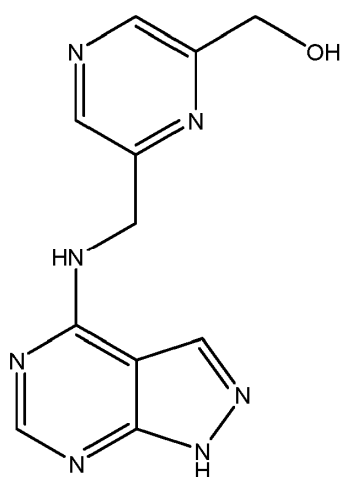
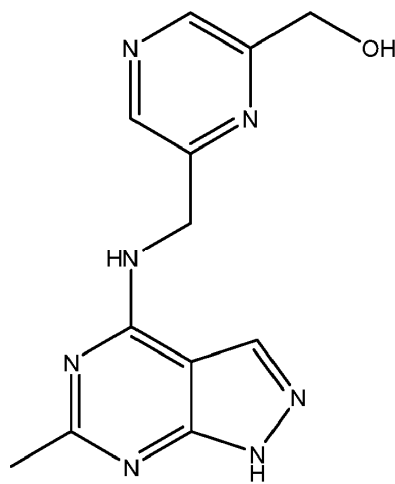
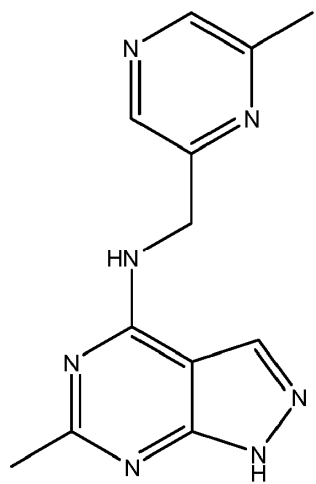
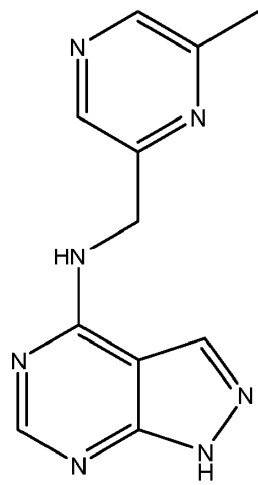
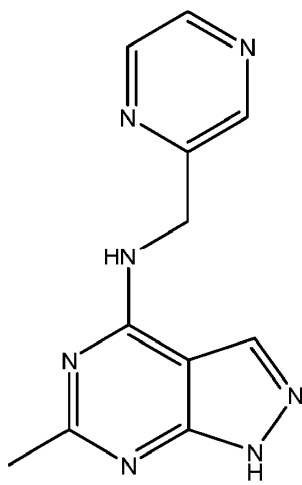
Thr Arg Arg Trp Gln Gly Phe Arg Leu Glu Asp Tyr Leu Ile Gly Gln

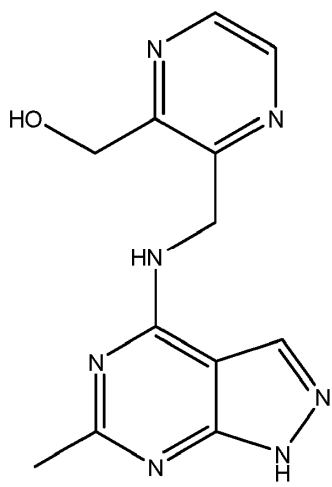
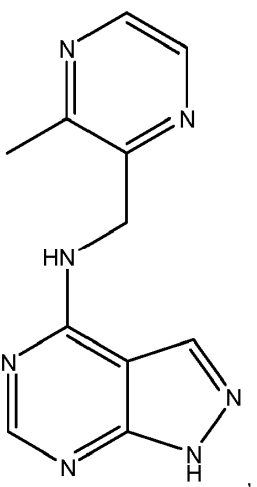
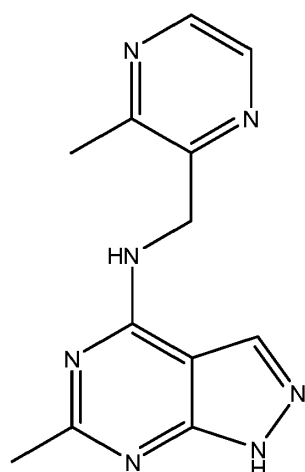
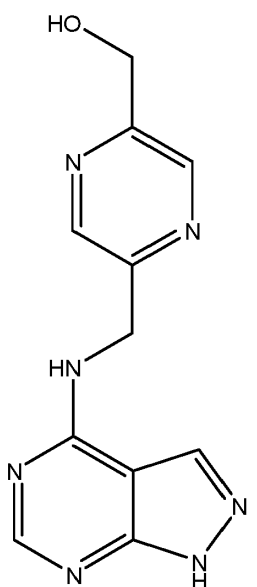
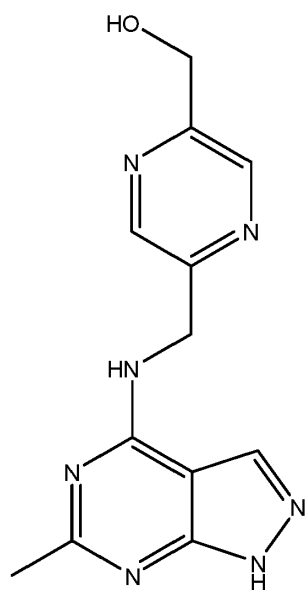
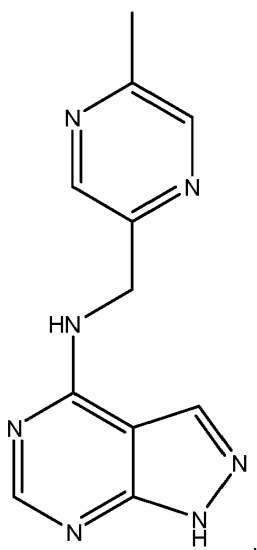
ES 2 919 024 T3

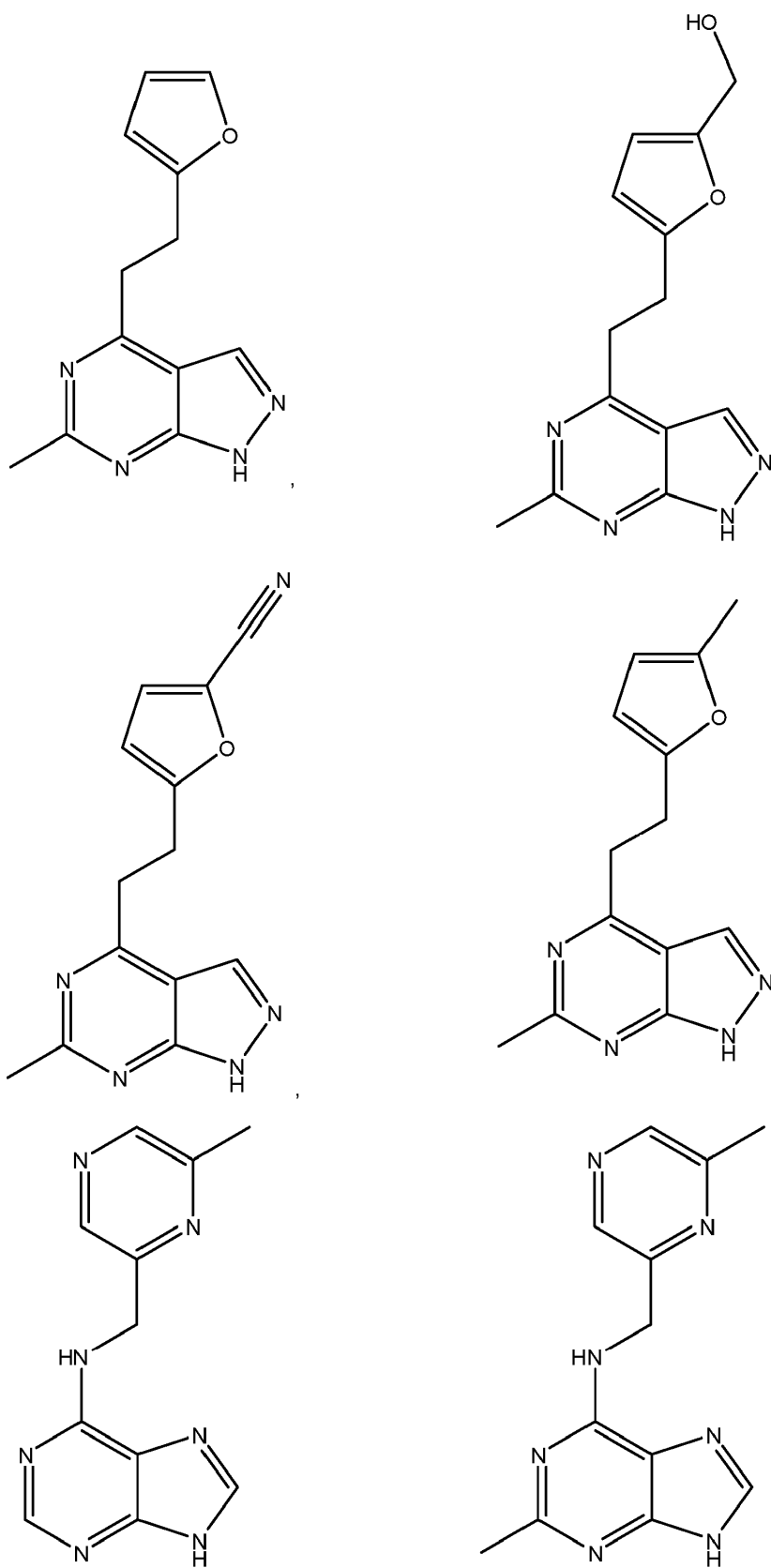
145					150						155					160
Ala	Ile	Gly	Lys	Gly	Cys	Asn	Ala	Ala	Val	Tyr	Glu	Ala	Thr	Met	Pro	
				165					170					175		
Thr	Leu	Pro	Gln	His	Leu	Glu	Lys	Ala	Lys	His	Leu	Gly	Leu	Leu	Gly	
			180					185					190			
Lys	Gly	Pro	Asp	Val	Val	Ser	Lys	Gly	Ala	Asp	Gly	Glu	Gln	Ala	Pro	
		195					200					205				
Gly	Ala	Pro	Ala	Phe	Pro	Phe	Ala	Ile	Lys	Met	Met	Trp	Asn	Ile	Ser	
	210					215					220					
Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Glu	Ala	Ile	Leu	Ser	Lys	Met	Ser	Gln	Glu	Leu	
225					230					235					240	
Glu	Ala	Leu	Gly	Ser	Ala	Asn	Arg	Lys	Gly	Thr	Leu	Gln	Gln	Phe	Arg	
				245					250					255		
Arg																

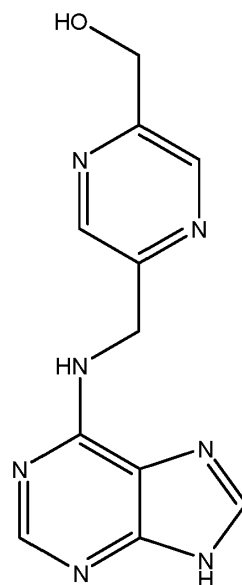
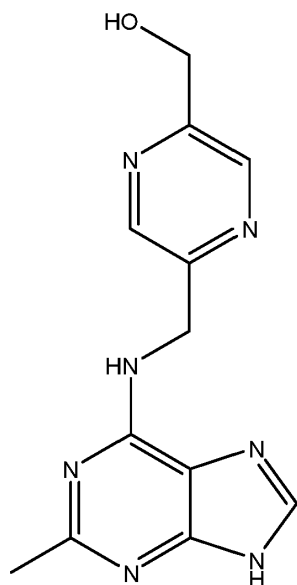
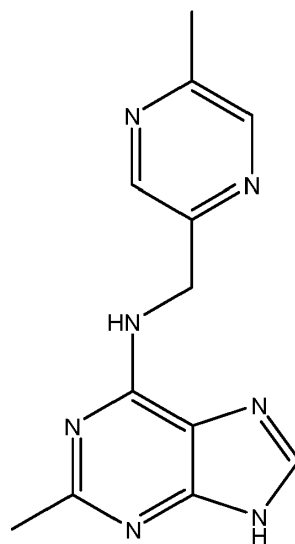
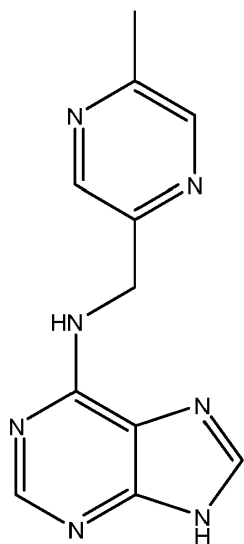
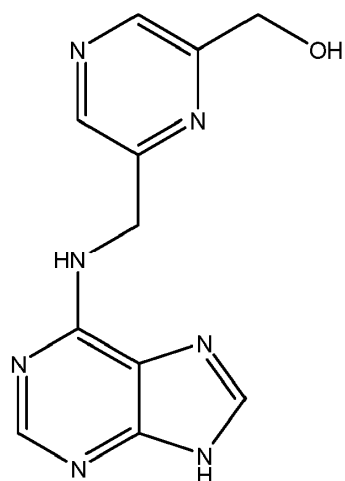
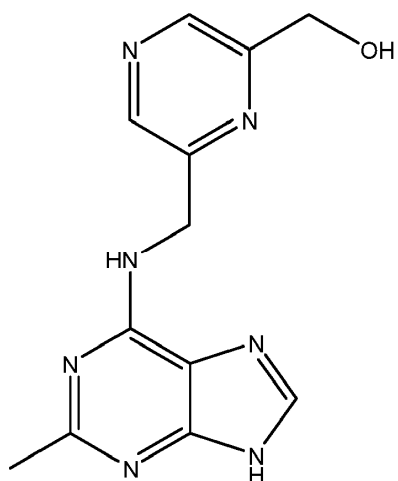
REIVINDICACIONES

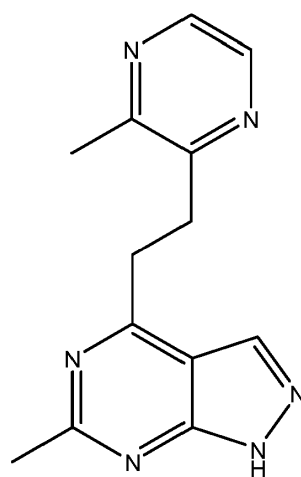
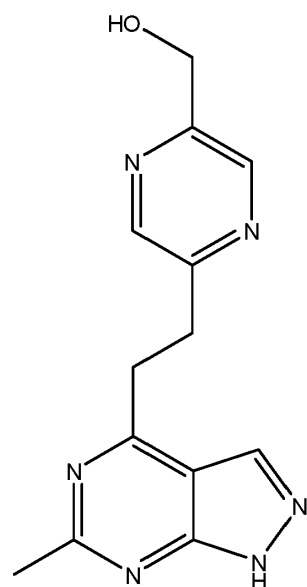
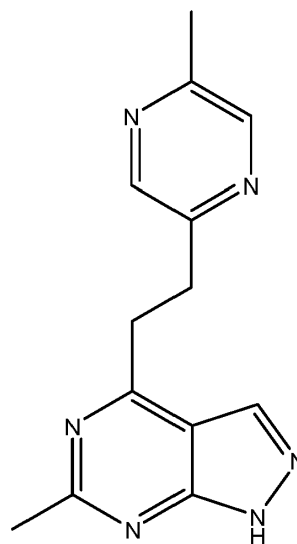
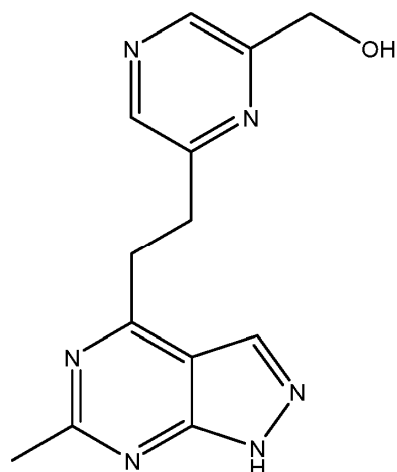
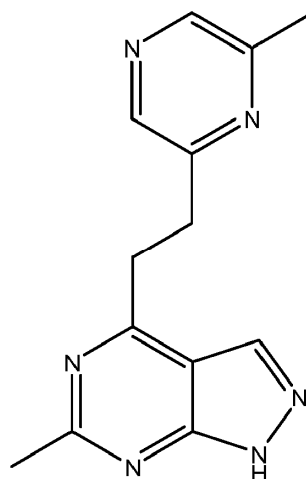
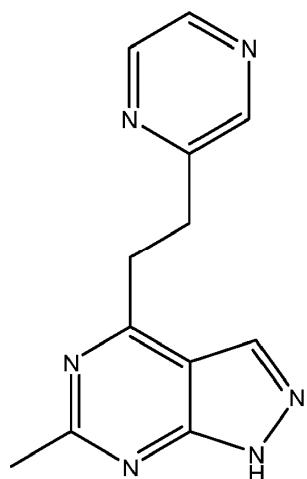
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

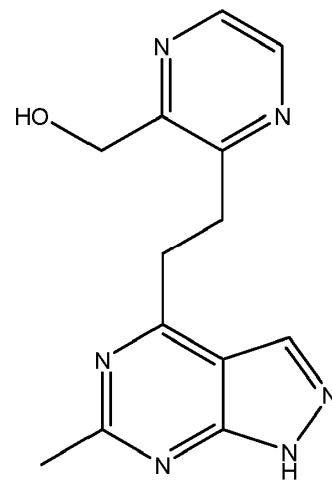
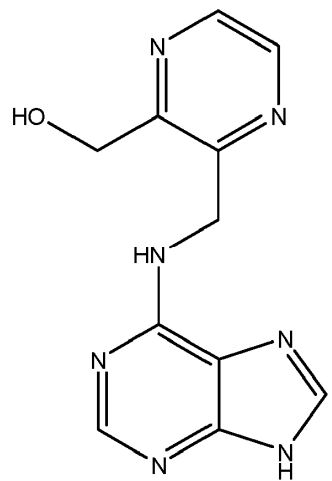
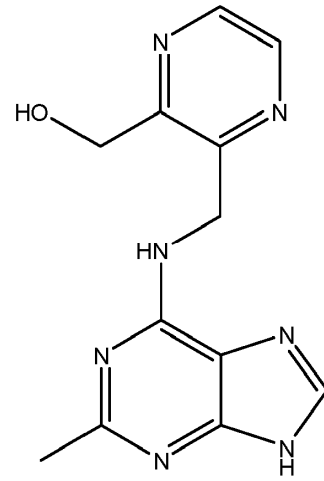
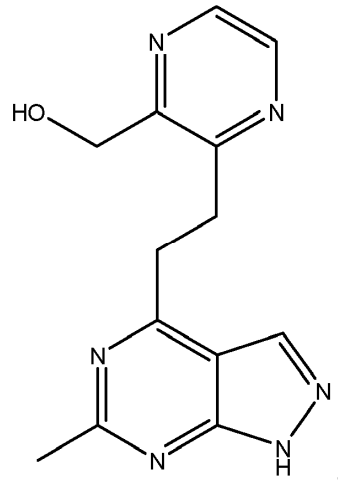
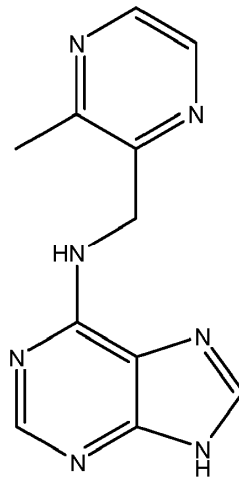
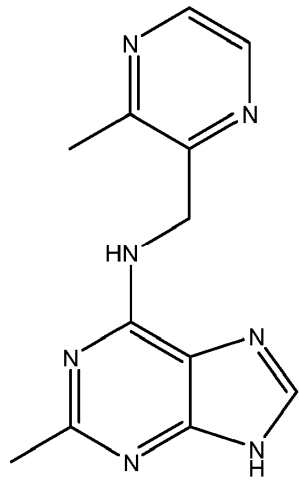


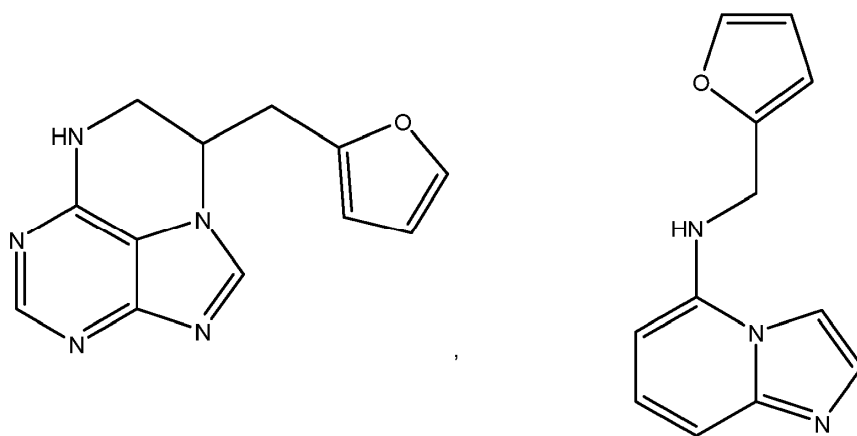




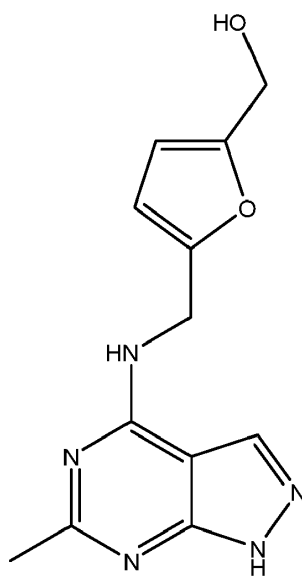






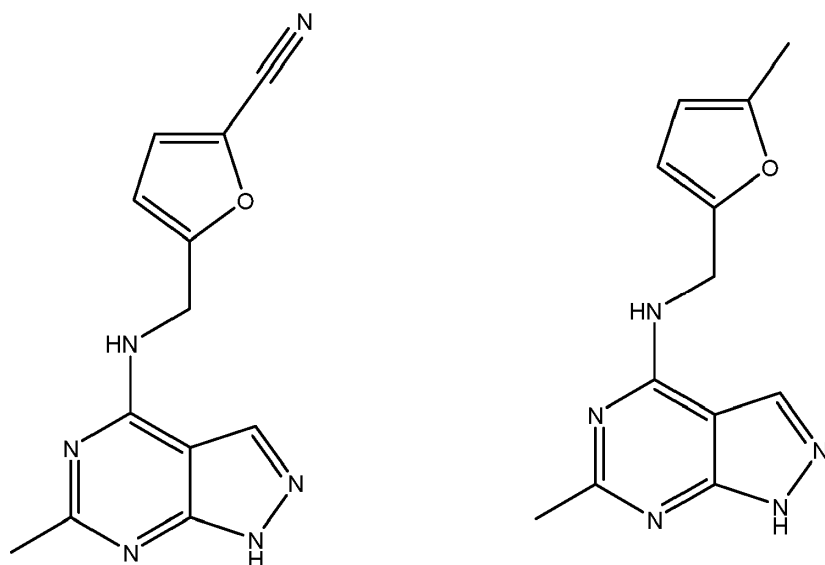


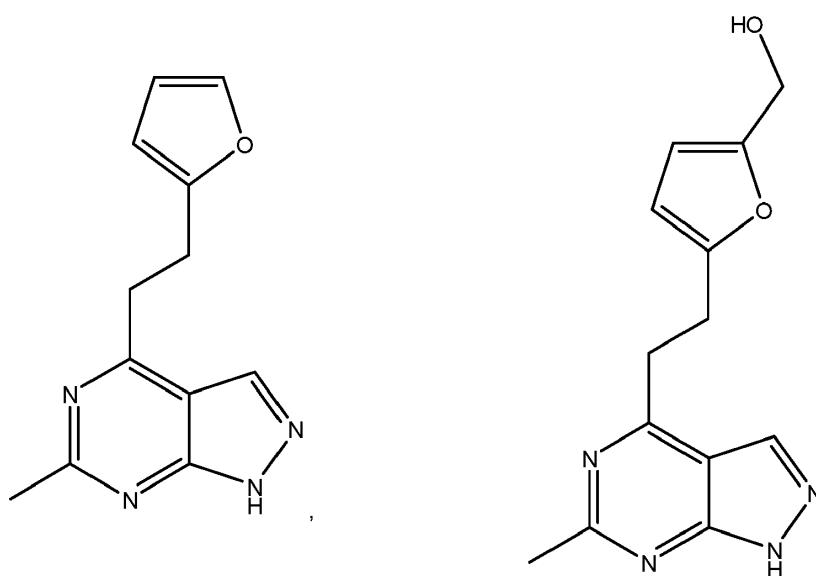
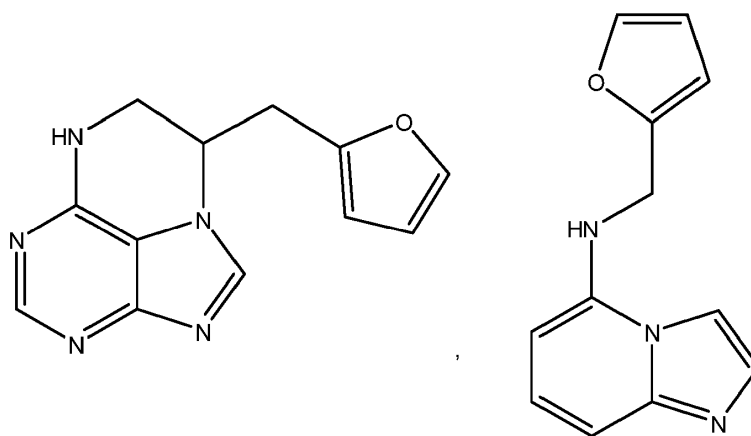
y



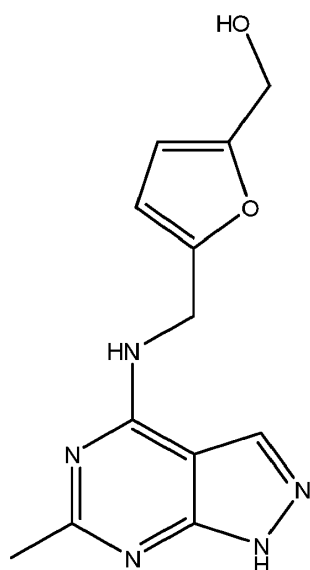
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre

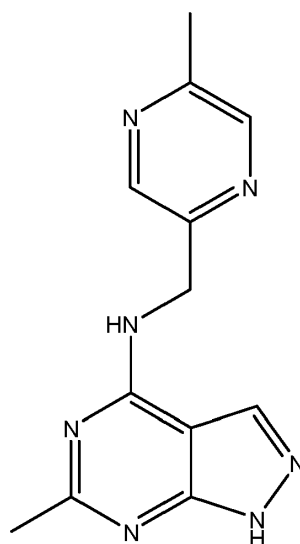
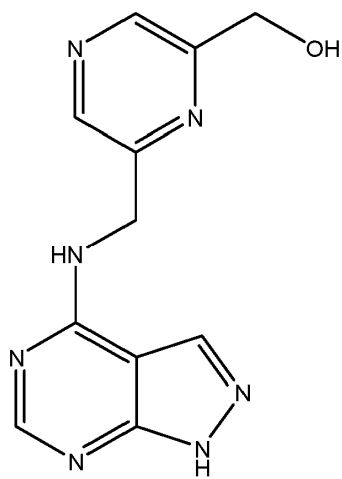
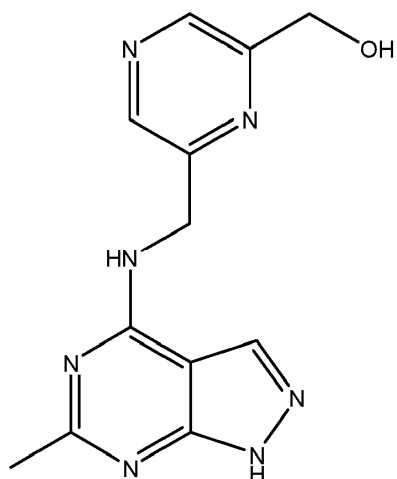
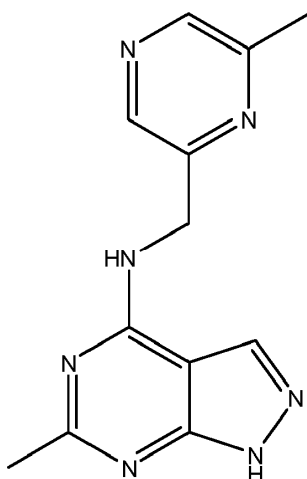
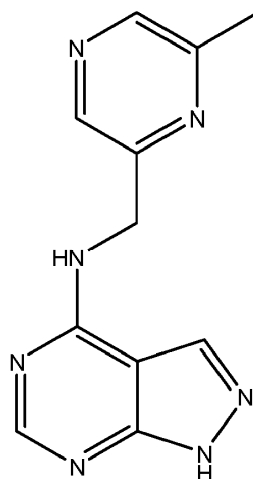
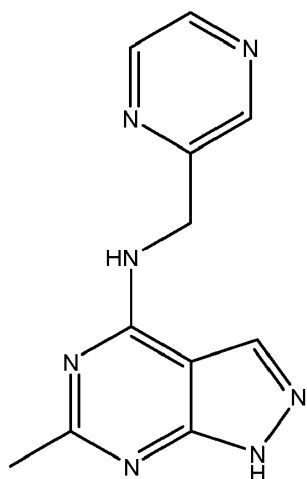


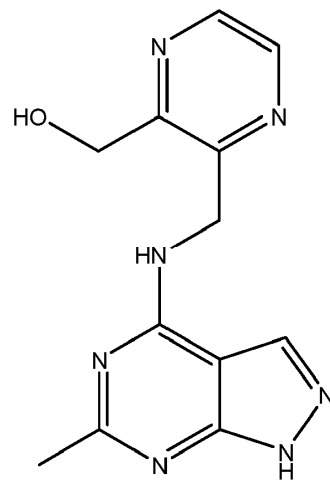
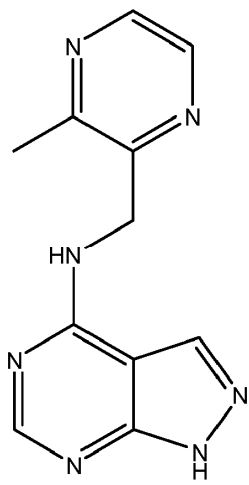
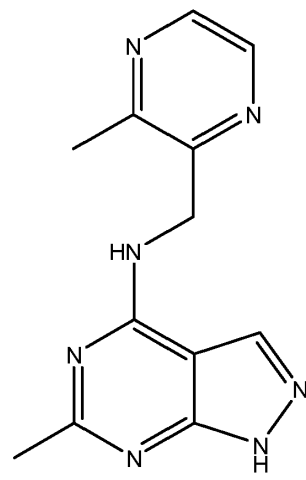
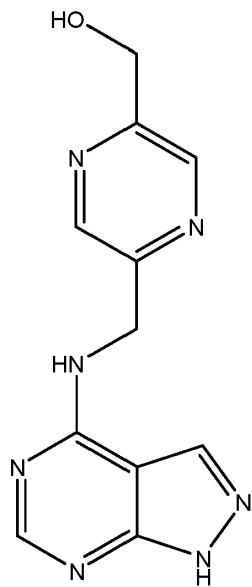
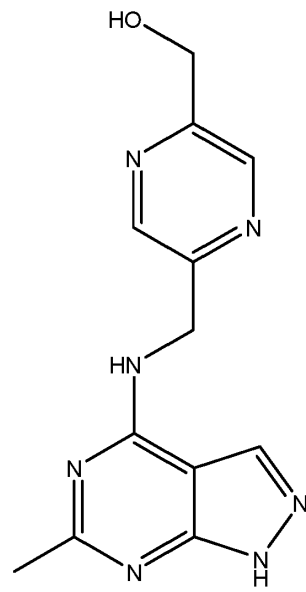
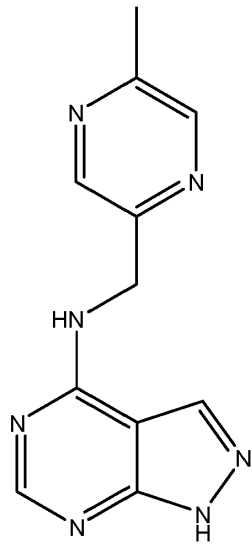


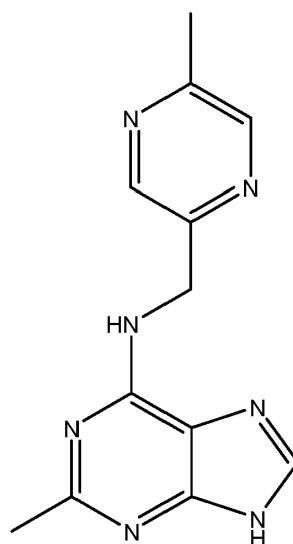
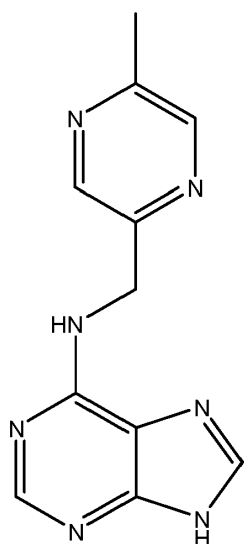
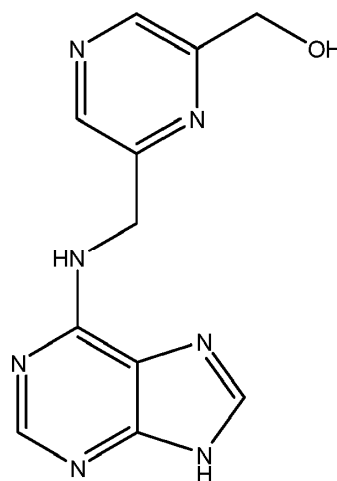
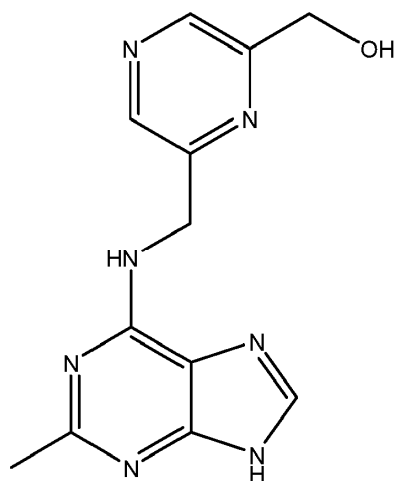
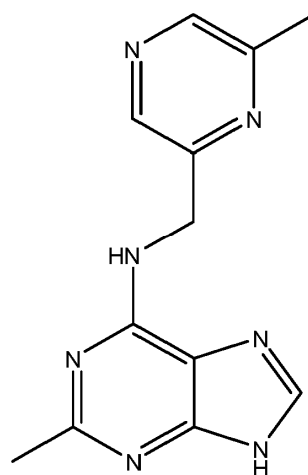
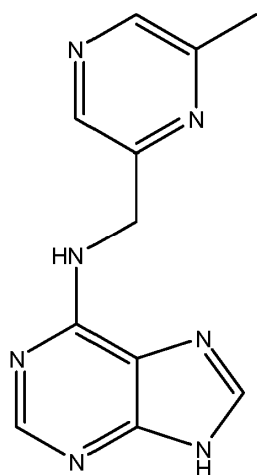
y

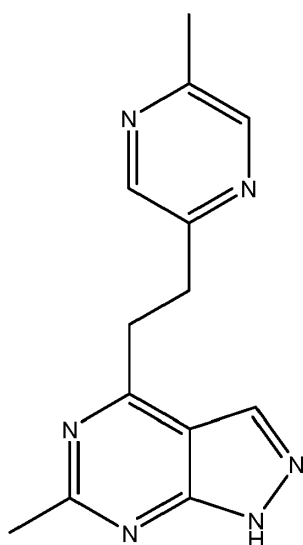
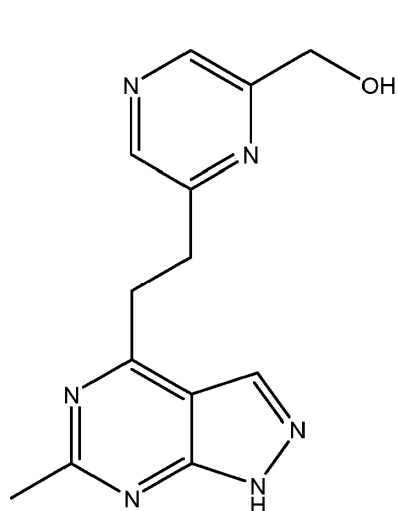
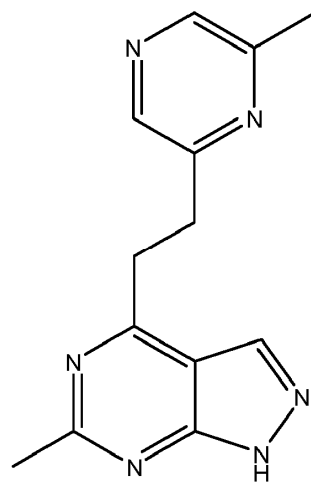
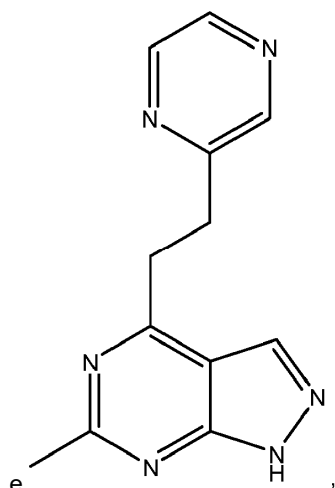
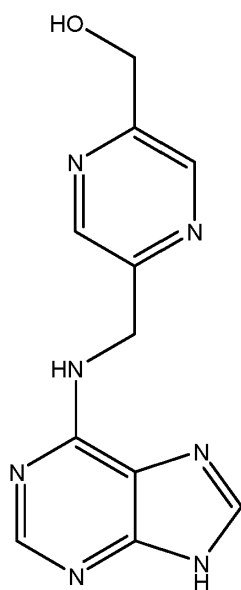
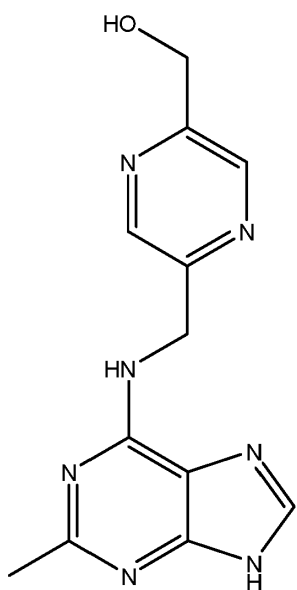


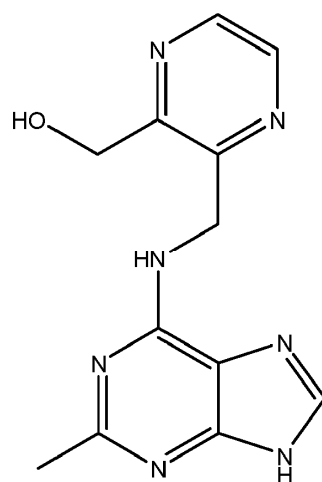
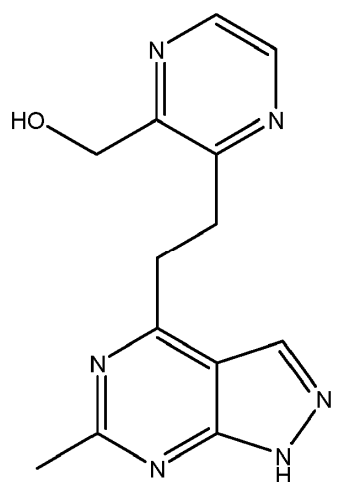
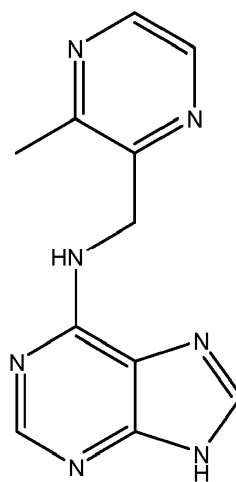
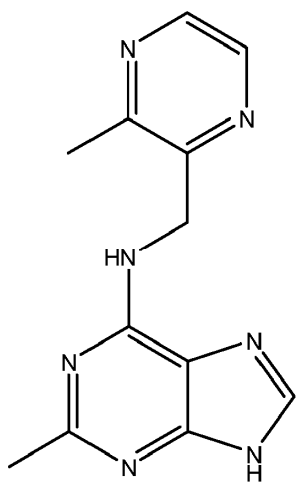
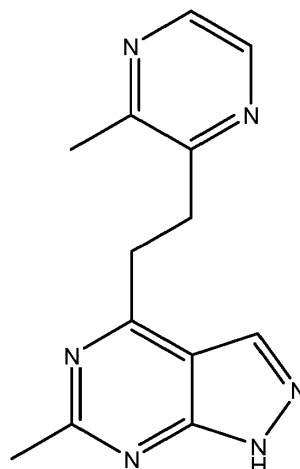
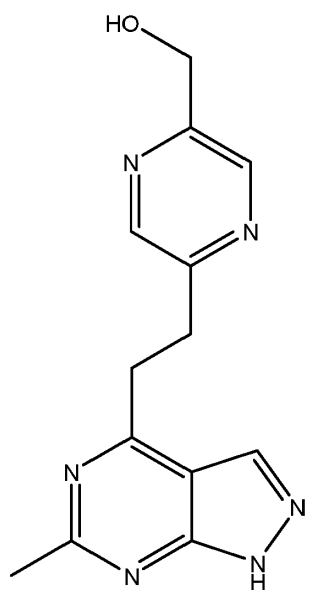
5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre

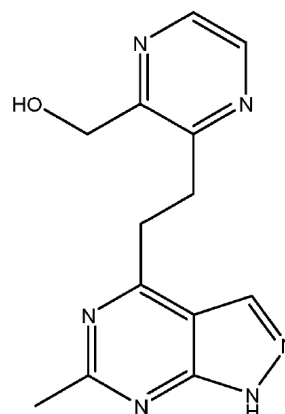
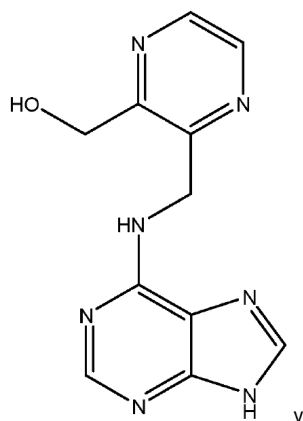












4. Una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 5 5. Una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y otro agente activo.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, una composición o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 a 3, o una composición de la reivindicación 4 o 5, o una composición farmacéutica de la reivindicación 6, para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto.
- 10 8. El compuesto, la composición o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson.
9. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición de la reivindicación 4 o 5, o una composición farmacéutica de la reivindicación 6, para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o prevención de la enfermedad mitocondrial en un sujeto.
- 15 10. El compuesto, la composición o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la enfermedad mitocondrial es una cardiomiopatía.
11. Un kit que comprende al menos un primer recipiente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición de las reivindicaciones 4 o 5, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la reivindicación 6; y, opcionalmente, al menos un segundo recipiente con una solución de resuspensión.
- 20

Efecto de Kinetina (2 días preincubación) en neuronas dopaminérgicas después después de una lesión MPP+ (4µM, 48 h)

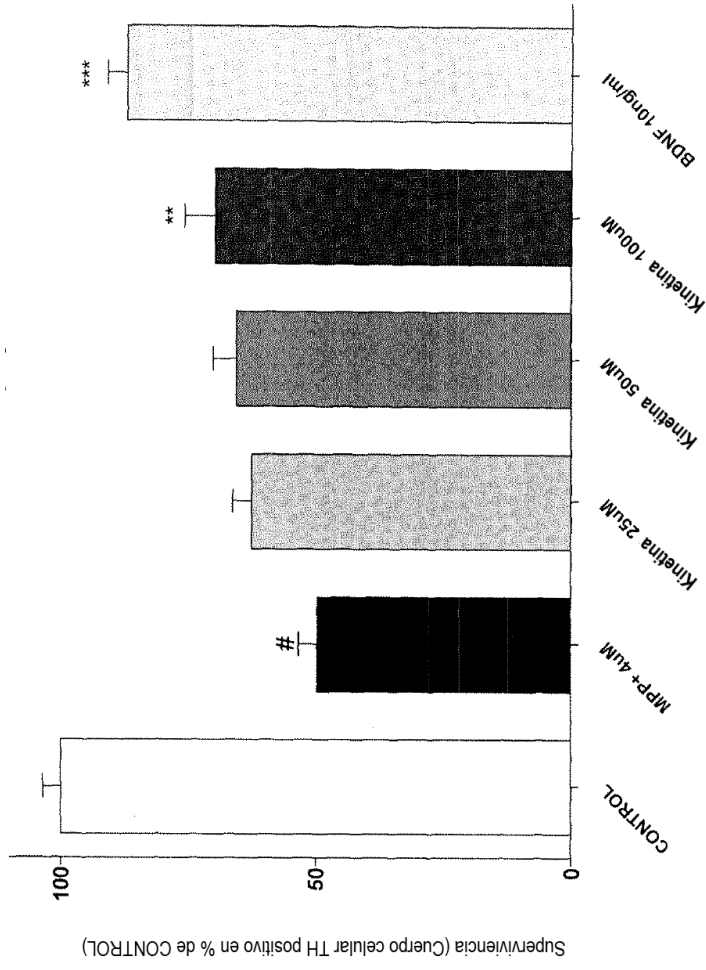


FIG. 1

Efecto de Kinetina (6 días en preincubación) en neuronas dopaminérgicas después de una lesión por MPP+ (4µM, 48 h)

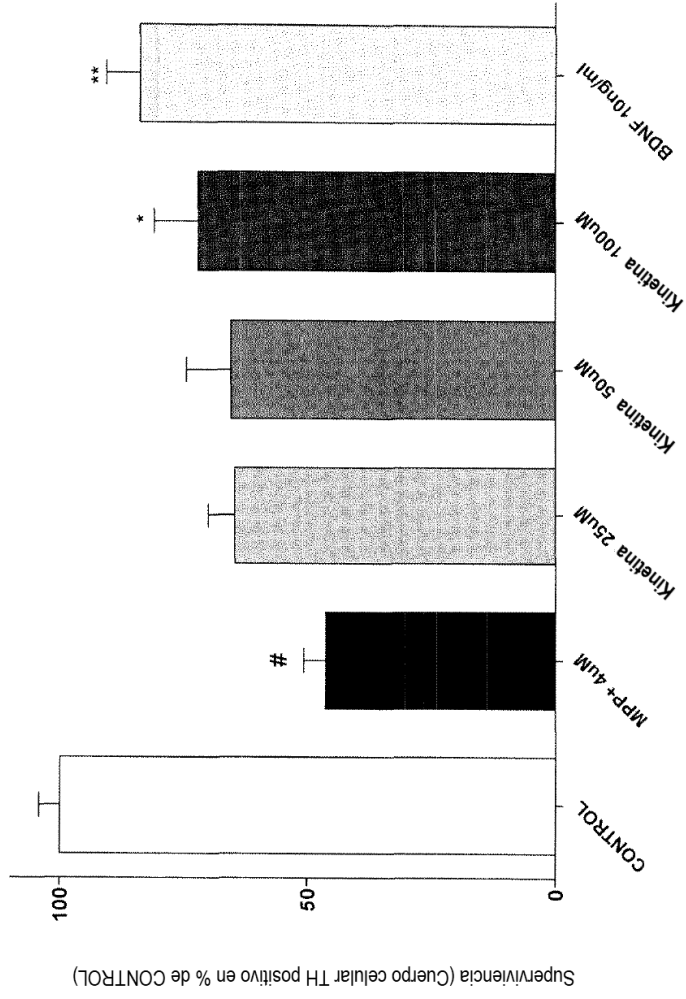


FIG. 2

Efecto de Kinetina (10 días en preincubación) en neuronas dopaminérgicas después de una lesión por MPP+ (4µM, 48 h)

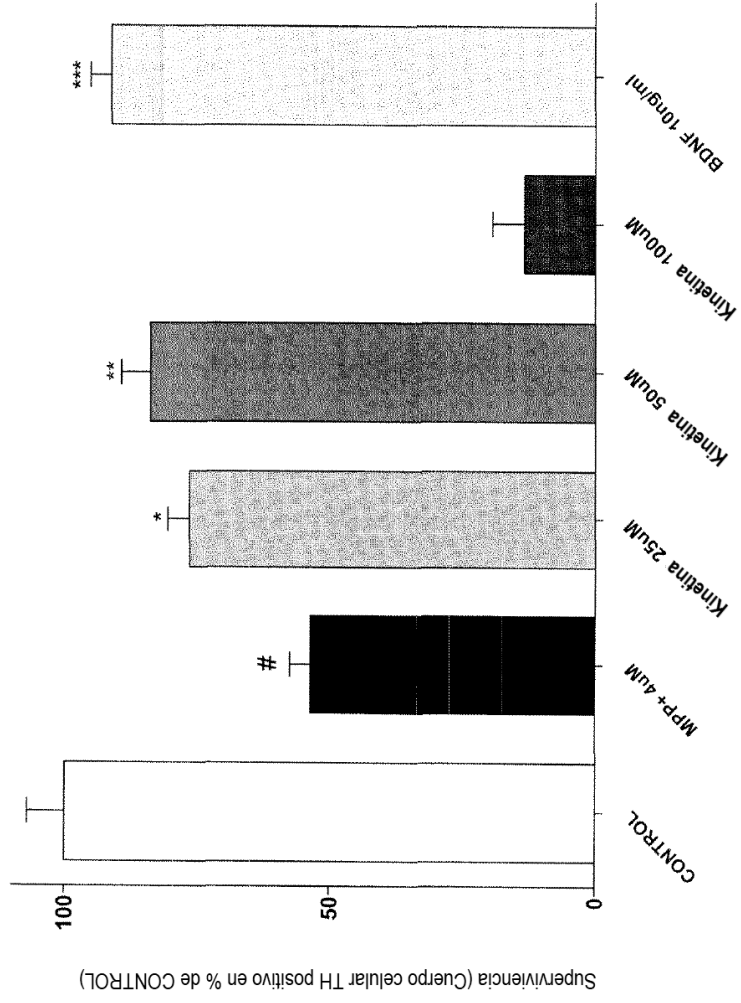


FIG. 3

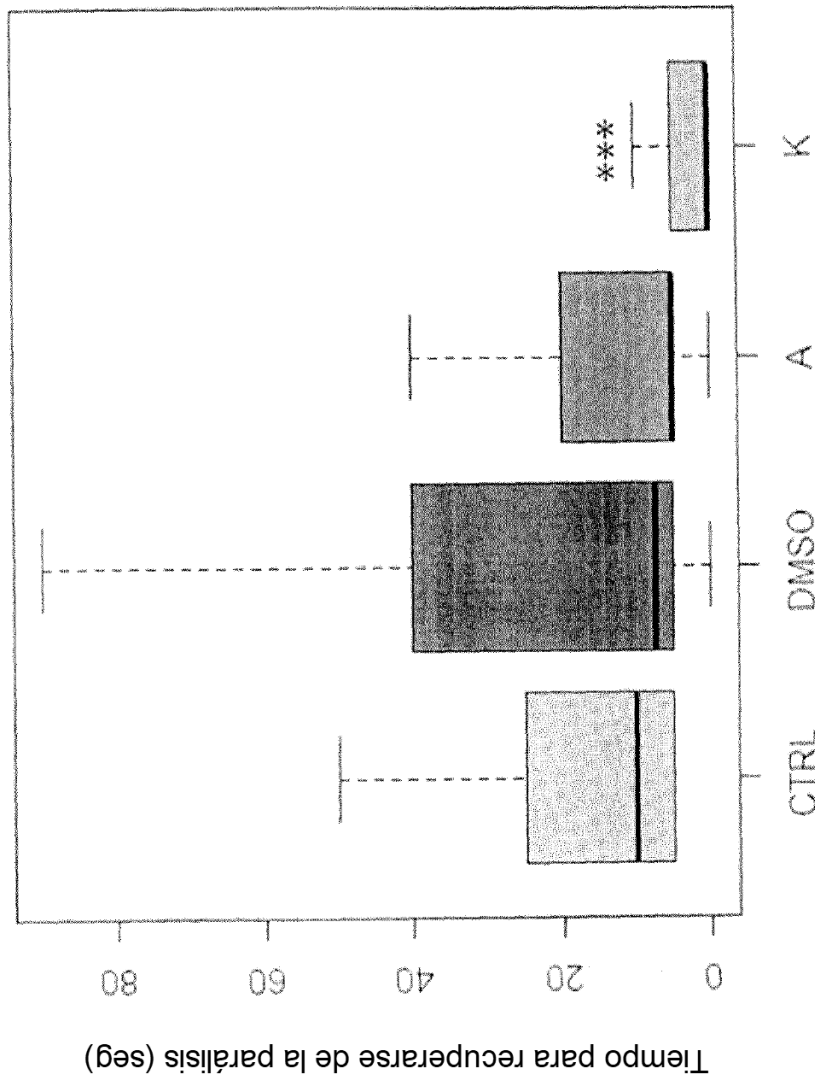


FIG. 4