

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 553 610**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2011 E 11804754 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2651404**

(54) Título: **Inhibidores de la caseína cinasa 1 delta (CK1δ)**

(30) Prioridad:

**14.12.2010 GB 201021161  
01.06.2011 GB 201109162**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.12.2015**

(73) Titular/es:

**ELECTROPHORETICS LIMITED (100.0%)  
Coveham House Downside Bridge Road  
Cobham Surrey KT11 3EP, GB**

(72) Inventor/es:

**SHERIDAN, JOSEPH M.;  
HEAL, JONATHAN R.;  
HAMILTON, WILLIAM D.O. y  
PIKE, IAN**

(74) Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 553 610 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

## Inhibidores de la caseína cinasa 1delta (CK1δ)

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de la caseína cinasa 1 delta (CK1δ) y al uso de dichos inhibidores en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA; también conocida como demencia senil de tipo Alzheimer (DSTA), demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer (DTA) o Alzheimer) es la forma más común de demencia. Muy frecuentemente, la enfermedad de Alzheimer se diagnostica en personas mayores de 65 años de edad, aunque el Alzheimer de inicio temprano, menos frecuente, puede producirse mucho antes. En el año 2006, había 26,6 millones de enfermos en todo el mundo. Se prevé que el Alzheimer afectará a 1 de cada 85 personas globalmente en el año 2050.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro. El grado de demencia al morir se correlaciona mejor con el número de ovillos neurofibrilares que con el recuento de placas seniles. La presencia de ovillos neurofibrilares en las neuronas produce como resultado la muerte de esas neuronas, lo que implica que una prevención de la formación de ovillos es un objetivo terapéutico importante. La principal proteína que forma el ovillo neurofibrilar es la proteína asociada a microtúbulos, tau, la cual se ensambla en filamentos que tienen la apariencia de girar uno sobre otro en parejas y se conocen como filamentos helicoidales emparejados (FHA). Los FHA están presentes en diferentes lugares en neuronas degeneradas en el cerebro de Alzheimer y cuando se agregan muchos en el cuerpo celular neuronal, producen el ovillo neurofibrilar (Lee *et al.*, 2001).

Los depósitos intraneuronales de tau en forma de ovillos neurofibrilares típicos de la EA u otros agregados de tau morfológicamente distintos, en una variedad de otras enfermedades neurodegenerativas, son la base para agrupar estas afecciones como tauopatías. Por lo tanto, además de la EA, los principales ejemplos de tauopatías son la demencia frontotemporal con parkinsonismo, ligada al cromosoma 17 (FTDP-17), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal y la atrofia multisistémica (MSA). Los depósitos intracelulares de tau (usualmente neuronales pero también pueden ser gliales) son todos filamentosos y en su mayoría en un estado hiperfosforilado, en comparación con el nivel de fosforilación de tau de un cerebro humano de control. En el caso de la EA, esta tau hiperfosforilada se conoce frecuentemente como FHA-tau, ya que se obtiene a partir de los FHA.

Tau es una fosfoproteína en la que la función de fosforilación todavía no se ha establecido de forma inequívoca. Sin embargo, un aumento de la fosforilación de tau en múltiples residuos de serina y treonina reduce la capacidad de tau para favorecer el ensamblaje de los microtúbulos y estabilizar los microtúbulos ensamblados, efectos que se han demostrado tanto *in vitro* como en células. Muchos estudios han mostrado que FHA-tau de cerebro con EA se fosforila más fuertemente en serina y treonina que tau de un cerebro control. Esto se ha demostrado en parte mediante la secuenciación de proteínas y en parte mediante la demostración de que ciertos anticuerpos monoclonales solo marcan ya sea FHA-tau o tau no fosforilada y no FHA-tau; en los epítopos de muchos de estos anticuerpos se han cartografiado en particular residuos fosforilados presentes en FHA-tau y ausentes de la tau de un cerebro control. La tau patológica de la mayoría de otros casos de tauopatías, parece estar hiperfosforilada de manera similar a FHA-tau.

Estos resultados implican fuertemente que anomalías similares en la regulación de la fosforilación de tau se comparten en todas las tauopatías, incluyendo EA.

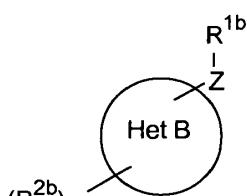
Se ha sugerido que un número de proteínas cinasas dirigidas a prolina y no dirigidas a prolina tienen un papel en la generación de FHA-tau en el cerebro del Alzheimer, incluyendo la caseína cinasa 1. La caseína cinasa 1 de mamífero está presente en forma de múltiples isoformas CK1α, CK1β, CK1γ1, CK1γ2, CK1γ3, CK1δ y CK1ε. El papel de CK1δ como una cinasa de tau potencial es de particular interés ya que se ha informado de que la proteína CK1δ se incrementa más de 30 veces en el hipocampo de un cerebro con Alzheimer, en comparación con controles equivalentes (Ghoshal, N. *et al.* (1999) Am. J. Pathol. 155, 1163-1172) mientras que su contenido en ARNm se incrementa 24 veces (Yasojima, K. *et al.* (2000) Brain Res 865, 116-120) y se ha observado que CK1 también está fuertemente asociada con FHA (Kuret, J.*et al.* (1997) J. Neurochem. 69, 2506-2515). También se ha informado de que CK1δ fosforila tau en dos epítopos detectados usando anticuerpos monoclonales fosfoespecíficos para tau, y la expresión exógena de CK1δ en células no neuronales reduce la unión de tau a los microtúbulos (Li, G. *et al.* (2004) J. Biol. Chem. 279, 15938-15945). Es de destacar en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, un informe de que la actividad de CK1 está estimulada por péptido beta-amiloide (Aβ), un componente de las placas neuríticas seniles que, junto con los ovillos, caracterizan un cerebro de Alzheimer (Chauhan, A. *et al.* (1993) Brain Res. 629, 47-52). Una evidencia adicional de una posible participación de CK1 en la enfermedad de Alzheimer, proviene de la influencia mencionada de CK1 en la regulación de la producción de Aβ en las neuronas (Flajolet, M. *et al.* (2007) PNAS USA 104, 4159-4164). Un trabajo adicional ha confirmado que al menos 6 sitios de fosforilación identificados recientemente en FHA-tau (todos en residuos de serina o treonina) pueden ser generados por CK1δ. El hallazgo de una variedad de sitios de fosforilación en FHA-tau para los que CK1 es una cinasa candidata importante, incluyendo

tres para los que es la única cinasa conocida, implica que CK1 puede tener una contribución importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (Hanger *et al* (2007) J. Biol. Chem. 282, 23645-23654).

El documento US 2010/152157 describe derivados de 6-cicloamino-3-(piridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina y métodos preparativos y usos terapéuticos de los mismos. El documento US 2010/179154 describe derivados de 6-cicloamino-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina y métodos preparativos y usos terapéuticos de los mismos. El documento WO 2010/130934 describe derivados de 2-cicloamino-5-(piridin-4-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol y métodos preparativos y usos terapéuticos de los mismos.

Por tanto, existe una necesidad de inhibidores de CK1 $\delta$  que pueden tener un beneficio terapéutico potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como tauopatías que incluyen la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal y la atrofia multisistémica (MSA).

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma:



(IB)

en la que

"Het B" representa indolilo o indolizinilo;

Z representa CO;

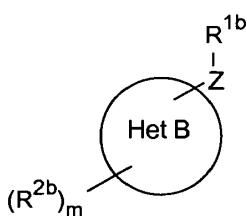
R<sup>1b</sup> representa arilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocíclico monocíclico o bicíclico o un sistema de anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico, en el que R<sup>1b</sup> puede estar sustituido por uno o varios (p. ej., 1, 2 o 3) grupos R<sup>4b</sup>;

R<sup>4b</sup> representa grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-alquenilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquenilo C<sub>2-6</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CO-alquenilo C<sub>2-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-OH, amino, ciano, NO<sub>2</sub>, =O, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OMe, -NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CO-heterocíclico, -CO-heteroarilo, -COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-heterocíclico, -CH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-heteroarilo, -CH<sub>2</sub>-O-CO-arilo, -O-arilo, -NH-CO-arilo, -NH-CO-heteroarilo, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-arilo, -NH-arilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos grupos arilo, heterocíclico o heteroarilo de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, =S o hidroxilo y en donde dichos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub> o -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>;

m representa 2;

R<sup>2b</sup> representa amino o -CONH<sub>2</sub>.

Según un aspecto particular de la invención que se puede mencionar, se proporciona un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de la misma:



(IB)

en la que

"Het B" representa indolilo o indolizinilo;

Z representa CO;

R<sup>1b</sup> representa arilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico monocíclico o bicíclico o un sistema de anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico, en el que R<sup>1b</sup> puede estar sustituido por uno o varios (p. ej., 1, 2 o 3) grupos R<sup>4b</sup>;

- 5 R<sup>4b</sup> representa grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-alquenilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquenilo C<sub>2-6</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CO-alquenilo C<sub>2-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-OH, amino, ciano, NO<sub>2</sub>, =O, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OMe, -NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CO-heterociclico, -CO-heteroarilo, -COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-heterociclico, -OCH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-heteroarilo, -CH<sub>2</sub>O-CO-arilo, -O-arilo, -NH-CO-arilo, -NH-CO-heteroarilo, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-arilo, -NH-arilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos grupos arilo, heterociclico o heteroarilo de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, =S o hidroxilo y en donde dichos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub> o -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 10

15 m representa 2;

R<sup>2b</sup> representa amino o -CONH<sub>2</sub>;

para uso como un inhibidor de la caseína cinasa 1 delta (CK1δ) en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, como las tauopatías.

En una realización del compuesto de fórmula (IB)

20 "Het B" representa indolilo o indolizinilo;

Z representa CO;

R<sup>1b</sup> representa un sistema de anillo arilo o heteroarilo monocíclico, en donde R<sup>1b</sup> se puede sustituir por uno o varios (p. ej., 1, 2 o 3) grupos R<sup>4b</sup>;

25 R<sup>4b</sup> representa grupos halógeno, hidroxilo, -O-alquenilo C<sub>1-6</sub>, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, amino, ciano, =O, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-heteroarilo, -O-arilo, -NH-CO-arilo, -NH-arilo o heteroarilo, en donde dichos grupos arilo, heterociclico o heteroarilo de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, =S o hidroxilo y en donde dichos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub> o -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 m representa 2; y

R<sup>2b</sup> representa amino o -CONH<sub>2</sub>.

En una realización, R<sup>1b</sup> representa un sistema de anillo arilo o heteroarilo monocíclico, en el que R<sup>1b</sup> puede estar sustituido por uno o varios (p. ej., 1, 2 o 3) grupos R<sup>4b</sup>. En una realización adicional, R<sup>1b</sup> representa un grupo arilo monocíclico tal como fenilo sustituido opcionalmente por uno o varios (p. ej., 1) grupos R<sup>4b</sup>. En una realización

35 alternativa, R<sup>1b</sup> representa un grupo heteroarilo monocíclico tal como tienilo, pirimidinilo o pirazolinilo sustituido opcionalmente por uno o varios (p. ej., 1 o 2) grupos R<sup>4b</sup>.

En una realización, R<sup>4b</sup> representa grupos halógeno, hidroxilo, -O-alquenilo C<sub>1-6</sub>, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, amino, ciano, =O, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-heteroarilo, -O-arilo, -NH-CO-arilo, -NH-arilo o heteroarilo, en donde dichos grupos arilo, heterociclico o heteroarilo de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente

40 sustituidos con uno o varios grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, =S o hidroxilo y en donde dichos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub> o -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización adicional, R<sup>4b</sup> representa halógeno (p. ej., flúor), amino o heteroarilo (p. ej., piridilo).

45 En una realización, el compuesto de fórmula (IB) se selecciona a partir de cualquiera de los compuestos 847, 987, 990 o 999 como se describen en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

En todavía otra realización, el compuesto de fórmula (IB) es el compuesto 847 como se describe en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (IB) se selecciona a partir de cualquiera de los compuestos 847, 987, 990 o 999 como se describen en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

Los compuestos de esta realización se sometieron al ensayo de inhibición de CK1 $\delta$  como se describe en esta memoria y mostraron una inhibición superior al 5%.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (IB) se selecciona a partir de cualquiera de los compuestos 847, 987, 990 o 999 como se describen en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos. Los compuestos de esta realización se sometieron al ensayo de inhibición de CK1 $\delta$  como se describe en esta memoria y mostraron una inhibición superior al 50%.

En otra realización adicional, se selecciona el compuesto de fórmula (IB) a partir de uno cualquiera de los compuestos:

2-amino-3-[(tiofen-2-il)carbonil]indolizin-1-carboxamida (Compuesto 847);

10 2-amino-3-[(4-fluorofenil)carbonil]indolizin-1-carboxamida (Compuesto 987);

2-amino-3-benzoilindolizin-1-carboxamida (Compuesto 990); y

2-amino-1-[(4-fluorofenil)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 999);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En aún otra realización, el compuesto de fórmula (IB) se selecciona a partir de cualquiera de los compuestos 987, 990 o 999 como se describen en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos. Los compuestos de esta realización se sometieron al ensayo de inhibición de CK1 $\delta$  como se describe en esta memoria y mostraron una inhibición superior al 90%.

En aún una realización adicional, el compuesto de fórmula (IB) se selecciona a partir de cualquiera de los compuestos 987 y 999 como se describe en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos. Los compuestos de esta realización se sometieron a una serie de ensayos de inhibición de cinasa y no solo mostraron una inhibición mayor del 90% en el ensayo de inhibición de CK1 $\delta$  como se describe en esta memoria, sino que también mostraron una inhibición significativa y selectiva de CK1 $\delta$  cuando se comparó con otras cinasas.

Por ejemplo, el compuesto comparativo número 324 (5-(1,3-benzoxazol-2-il)-4-(piridin-4-il)pirimidin-2-amino) mostraba selectividad hacia CK1 $\delta$  sobre ABL2/ARG, ALK4/ACVR1B, ALK5/TGFBR1, CDK5/p25, CK1a1, CK1g1, CK1g3, CLK2, c-SRC, EGFR, EPHA2, FGFR1, GSK3b, HGK/MAP4K4, JNK2, KDR/VEGFR2, LCK, MSK1/RPS6KA5, PDK1/PDPK1, PIM3, PKA, PKCa, PKCb2, RIPK2, ROCK1, TNK y YES/YES1, cada uno de los cuales se inhibió a niveles inferiores al 40%.

Por ejemplo, el compuesto comparativo número 952 (2-[3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol) mostraba selectividad hacia CK1 $\delta$  sobre ABL2/ARG, ALK4/ACVR1B, ALK5/TGFBR1, CDK5/p25, CK1g1, CK1g2, CK1g3, c-SRC, EGFR, EPHA2, FGFR1, KDR/VEGFR2, LCK, MSK1/RPS6KA5, PDK1/PDPK1, PIM3, PKA, PKCa, PKCb2, ROCK1 y YES/YES1, cada uno de los cuales se inhibió a niveles inferiores al 40%.

Por ejemplo, el compuesto número 987 (2-amino-3-[(4-fluorofenil)carbonil]indolizin-1-carboxamida) mostraba selectividad hacia CK1 $\delta$  sobre ABL2/ARG, CDK5/p25, CK1g1, CK1g2, CK1g3, CLK2, c-SRC, FGFR1, GSK3b, HGK/MAP4K4, JNK2, KDR/VEGFR2, LCK, MSK1/RPS6KA5, PDK1/PDPK1, PIM3, PKCa, PKCb2, ROCK1 y TNK, cada uno de los cuales se inhibió a niveles inferiores al 40%.

Por ejemplo, el compuesto número 999 (2-amino-1-[(4-fluorofenil)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida) mostraba selectividad hacia CK1 $\delta$  sobre ABL2/ARG, CDK5/p25, CK1g1, CK1g2, CLK2, c-SRC, FGFR1, GSK3b, HGK/MAP4K4, KDR/VEGFR2, LCK, MSK1/RPS6KA5, PDK1/PDPK1, PIM3, PKCa, PKCb2 y ROCK1, cada uno de los cuales se inhibió a niveles inferiores al 40%.

En todavía otra realización, el compuesto de fórmula (IB) es el compuesto 987 como se describe en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. El compuesto de esta realización ha demostrado tener un efecto protector sobre la viabilidad celular como se puede observar en los datos presentados en este documento y en particular en las Figuras 1 y 2. El compuesto de esta realización también ha mostrado que inhibe la fosforilación de dos residuos de aminoácidos diferentes dentro de las proteínas Tau (es decir, Ser 396 y Thr 391) como se muestra en las Figuras 4 y 5.

En el presente contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende que indica sales que no sean perjudiciales para el paciente. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables y sales de adición alcalinas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos.

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico,

maleico, mónico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citrónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benzosulfónico p-toluenosulfónico y similares. Otros

- 5 ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico, farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Ejemplos de sales de amonio y de amonio alquilado incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

- 10 Ejemplos representativos de sales alcalinas incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio, o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletilamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, piperidina, piperazina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina.

- 15 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (IB) pueden estar en forma racémica, así como en forma de enantiómeros puros o una mezcla de enantiómeros no racémicos (escalémica), que incluye cuando los compuestos de fórmula (IB) tienen más de un centro estereogénico. En el caso de que los compuestos de fórmula (IB) tengan dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E) y sus mezclas pertenecen a la invención.

Las referencias a "halógeno" en esta memoria significan un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 20 Las referencias en esta memoria a "alquilo C<sub>1-6</sub>" significan cualquier grupo hidrocarbonado lineal, ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o grupos de hidrocarburos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Las referencias a "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" significan un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o varios átomos de halógeno como se define en esta memoria.

- 25 Las referencias en esta memoria a "alquileno C<sub>1-6</sub>" se refieren a una cadena de hidrocarburo divalente saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquileno C<sub>1-6</sub> se refiere a un enlace o a un grupo alquileno que tiene de 1 a 6 átomos miembros. Los grupos alquileno pueden ser lineales o ramificados. Grupos alquileno ramificados representativos tienen una o dos ramificaciones. Alquileno incluye metileno, etileno, propileno (n-propileno e isopropileno) y butileno (n-butileno, isobutileno y t-butileno).

- 30 Las referencias en esta memoria a "alquenilo C<sub>2-6</sub>" significan cualquier grupo de hidrocarburo lineal, ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo de hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace. Ejemplos representativos de tales grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

- 35 Las referencias en esta memoria a "alquinilo C<sub>2-6</sub>" significan cualquier grupo de hidrocarburo lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace. Ejemplos representativos de tales grupos alquinilo incluyen etinilo, propargilo y butinilo.

Las referencias en esta memoria a 'alcoxi C<sub>1-6</sub>' significan un grupo -O-alquilo C<sub>1-6</sub> en donde el alquilo C<sub>1-6</sub> es como se ha definido en esta memoria. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi y similares.

- 40 Las referencias en esta memoria a 'cicloalquilo C<sub>3-8</sub>' significan un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

Las referencias en esta memoria a 'arilo' significan un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico C<sub>6-12</sub> en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de tales grupos incluyen fenilo, indilo o naftilo y similares.

- 45 Las referencias en esta memoria a "heteroátomo" significan un átomo de nitrógeno, azufre o de oxígeno.

Las referencias en esta memoria a "heterociclico" significan un anillo no aromático saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heterociclico que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heterociclico pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes como se define en esta memoria. Los grupos heterociclico son sistemas de

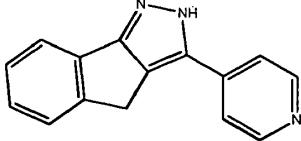
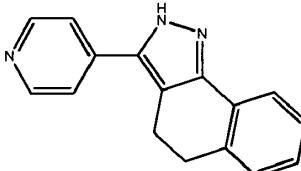
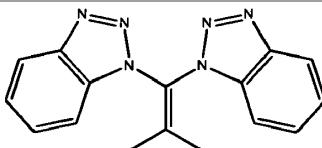
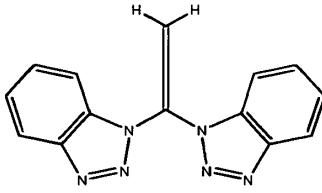
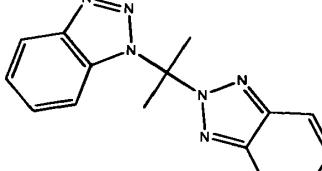
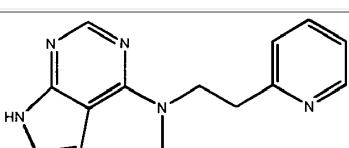
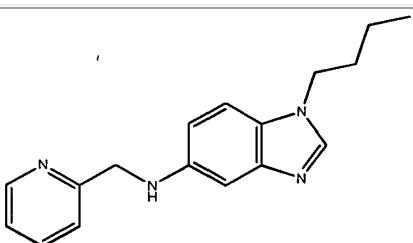
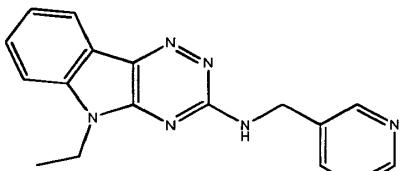
- 50 anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos fusionados o estructuras bicíclicas conocidas como sistemas de anillos heterocíclicos "espiro". En ciertas realizaciones, el heterociclico está saturado. En otras realizaciones, el heterociclico está insaturado y no es aromático. Ejemplos no limitantes de sistemas de anillos heterociclicos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo y azetidinilo.

- Las referencias en esta memoria a "heteroarilo" significan un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátnomo, pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes como se define en esta memoria. Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos fusionados. Los anillos de heteroarilo monocíclicos tienen 5 o 6 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos anillos en los que un fenilo y un anillo de heterociclico monocíclico están unidos formando un sistema de anillos bicíclicos condensados, y aquellos anillos en los que un anillo heteroarilo monocíclico y un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclico o heteroarilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillos bicíclicos fusionados. Ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, furopiridinilo y naftiridinilo.
- 15 Las referencias en esta memoria a "sistema de anillos heterocíclicos" significan un sistema de anillos heterociclicos o un sistema de anillos heteroarilos como se han definido anteriormente.

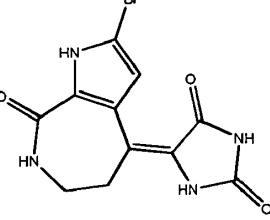
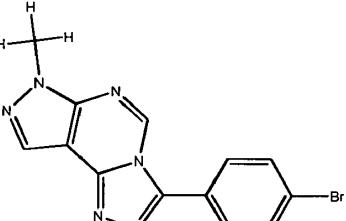
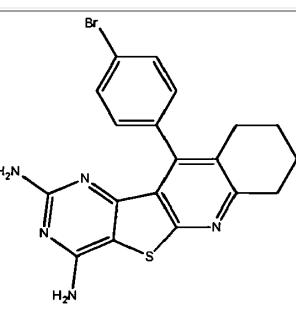
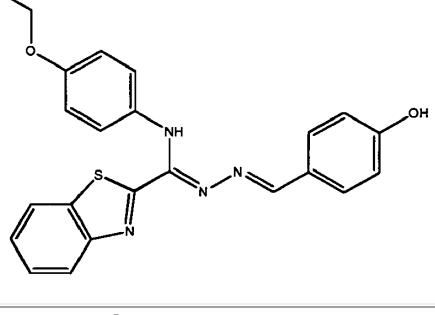
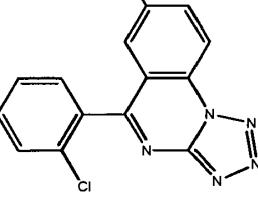
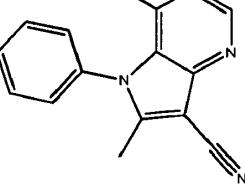
Compuestos representativos de fórmula (IB) incluyen los compuestos tal y como se describen a continuación:

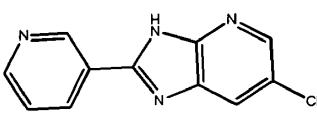
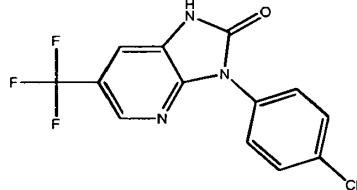
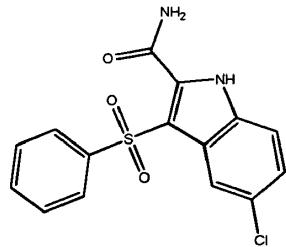
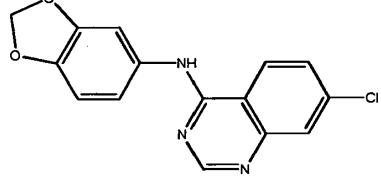
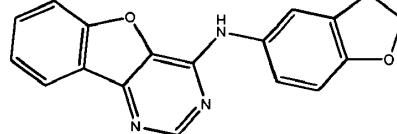
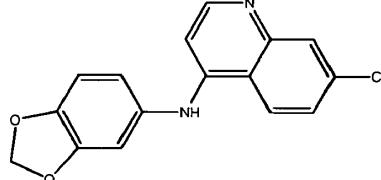
Número de Compuesto	Estructura
847	
987	
990	
999	

Compuestos comparativos de fórmula (IB) incluyen los compuestos tal y como se describen a continuación:

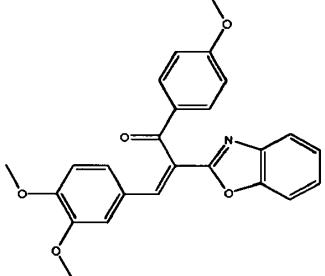
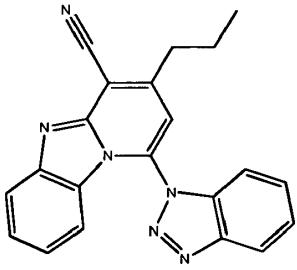
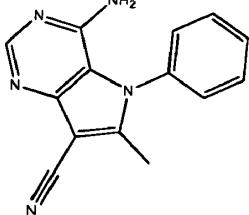
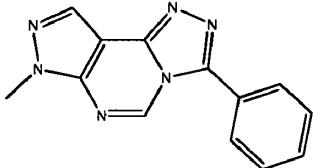
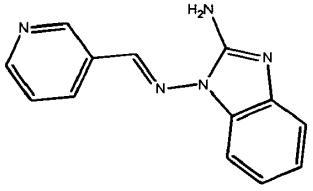
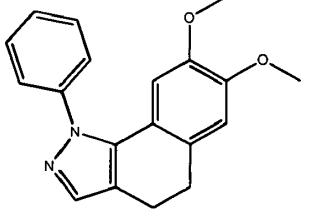
Número de compuesto	Estructura
2	
3	
26	
27	
28	
30	
31	
32	

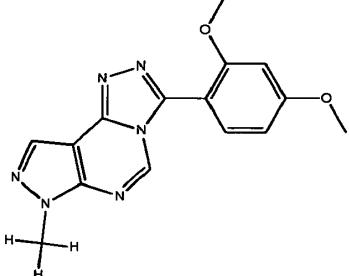
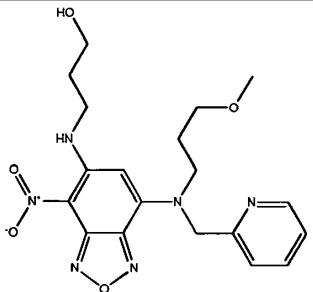
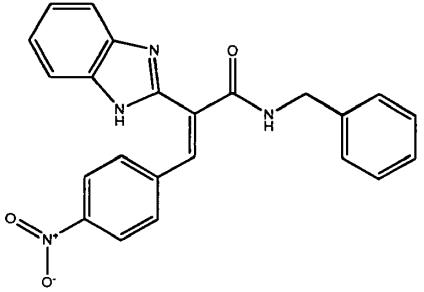
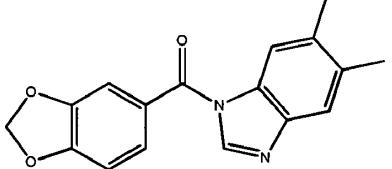
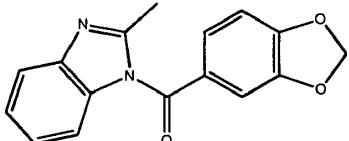
Número de compuesto	Estructura
33	
35	
47	
48	
51	
54	
57	

Número de compuesto	Estructura
58	
59	
60	
63	
64	
78	

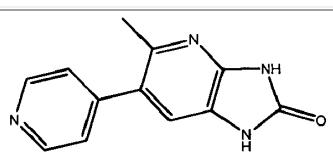
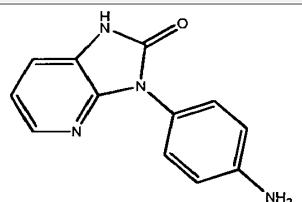
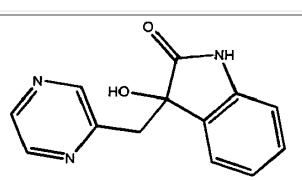
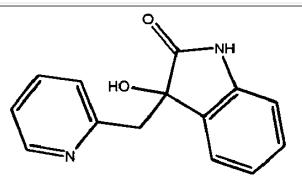
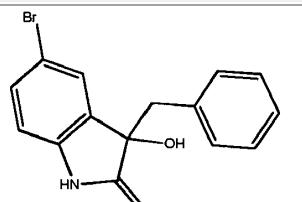
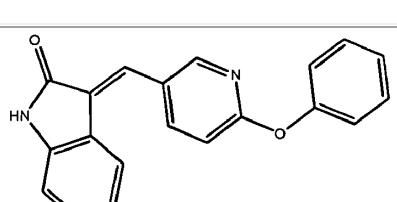
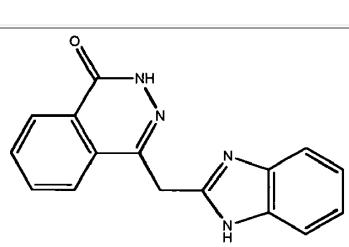
Número de compuesto	Estructura
84	
113	
123	
127	
128	
129	

Número de compuesto	Estructura
145	
155	
156	
157	
171	
172	

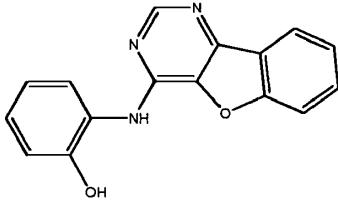
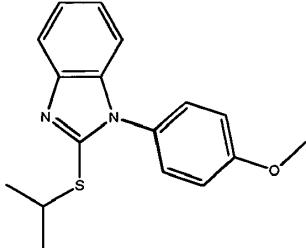
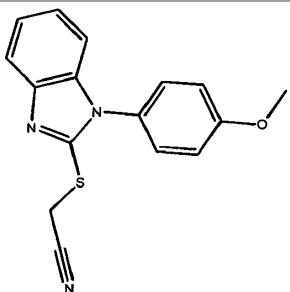
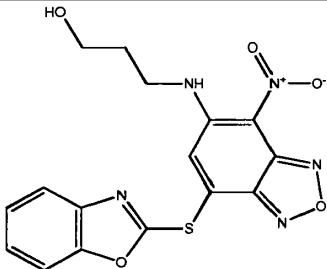
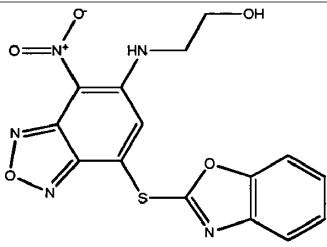
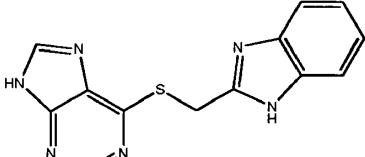
Número de compuesto	Estructura
173	
204	
206	
207	
210	
225	

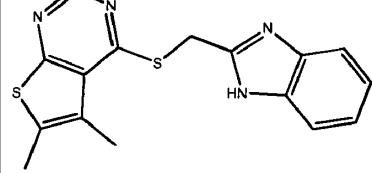
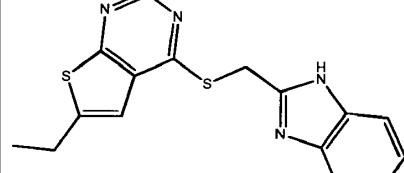
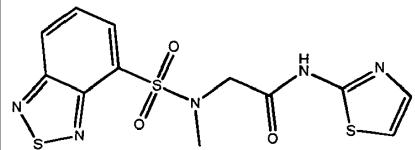
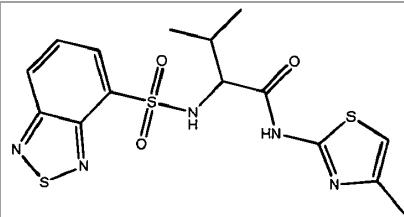
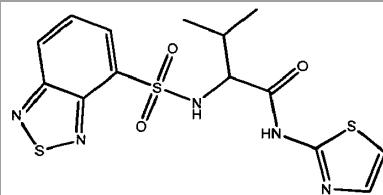
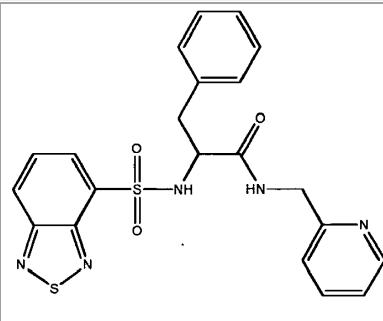
Número de compuesto	Estructura
227	
233	
235	
236	
241	
242	

Número de compuesto	Estructura
244	
249	
269	
285	
288	
303	

Número de compuesto	Estructura
307	
308	
309	
310	
311	
312	
314	

Número de compuesto	Estructura
315	
316	
320	
324	
325	
333	
336	

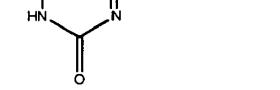
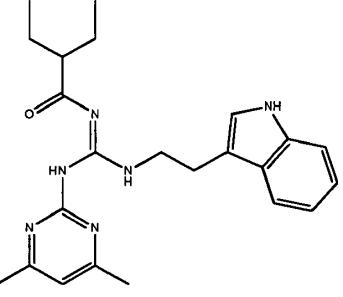
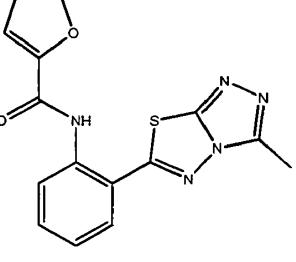
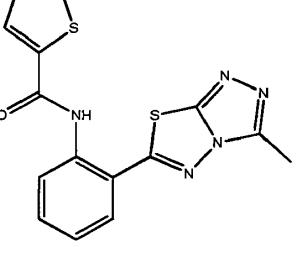
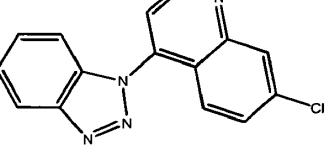
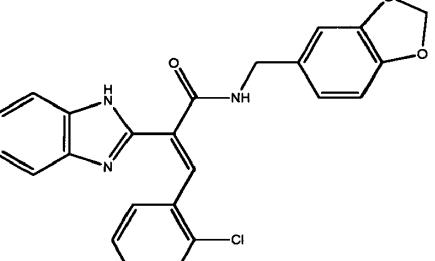
Número de compuesto	Estructura
351	
357	
358	
359	
360	
373	

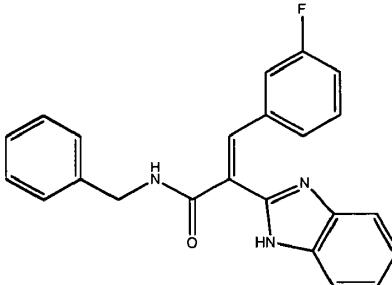
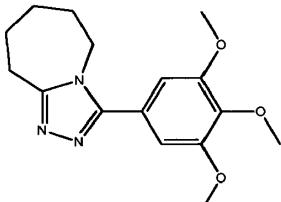
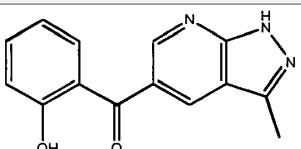
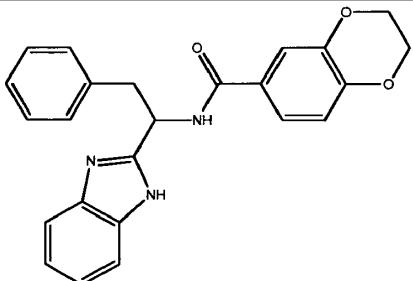
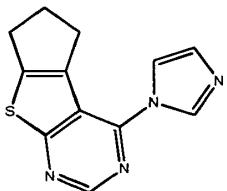
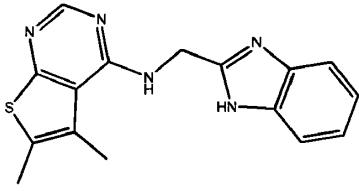
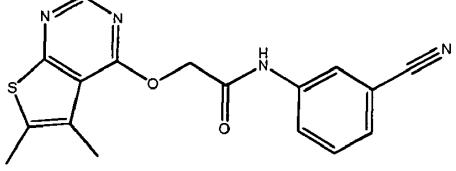
Número de compuesto	Estructura
374	
375	
384	
385	
386	
387	

Número de compuesto	Estructura
388	
389	
390	
391	
396	
399	
400	

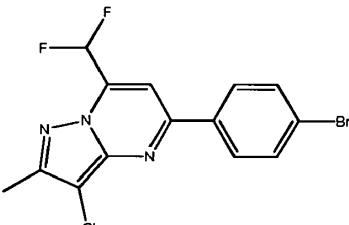
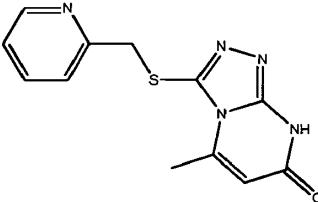
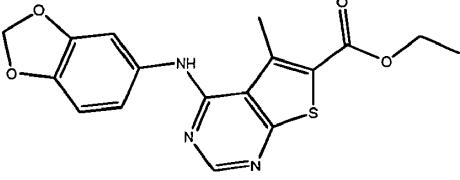
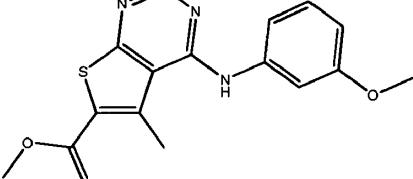
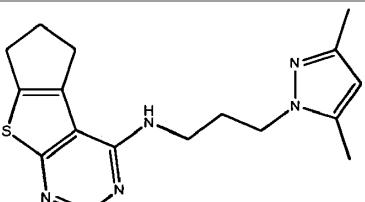
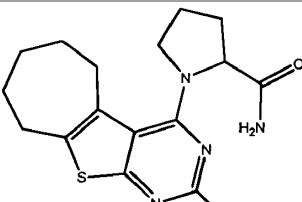
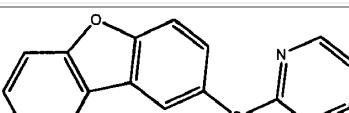
Número de compuesto	Estructura
401	
402	
404	
405	
407	
408	
409	
410	

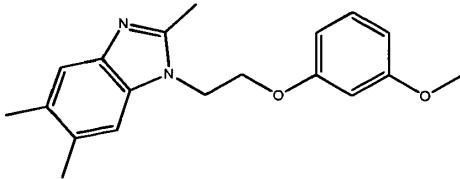
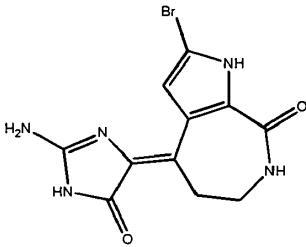
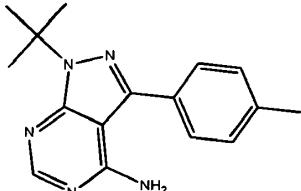
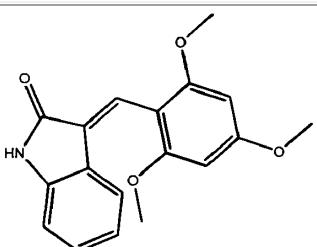
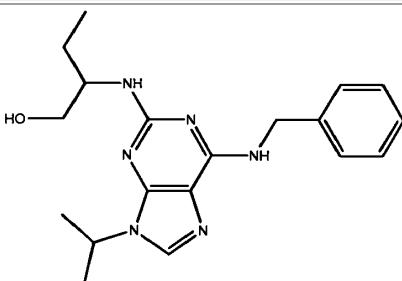
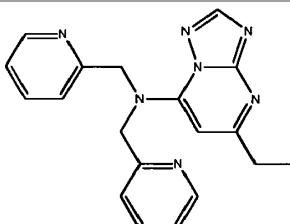
Número de compuesto	Estructura
411	
414	
424	
425	
427	
428	
437	

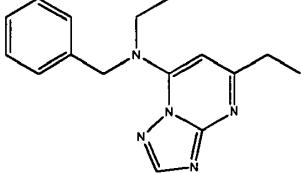
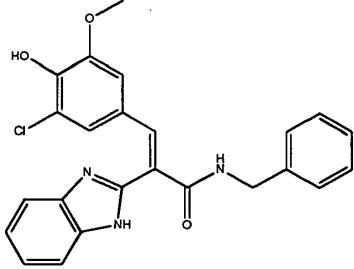
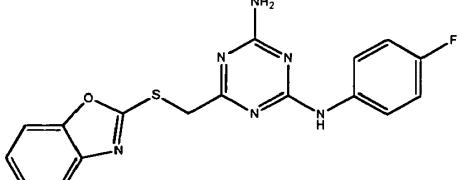
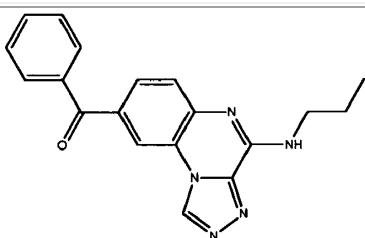
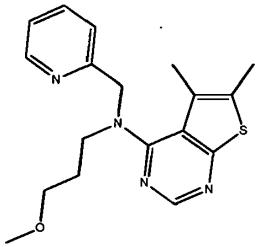
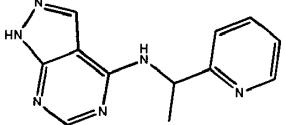
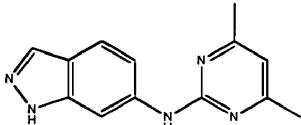
Número de compuesto	Estructura
448	
456	
457	
458	
482	
484	

Número de compuesto	Estructura
485	
489	
490	
491	
495	
496	
497	

Número de compuesto	Estructura
498	
505	
507	
516	
519	
524	

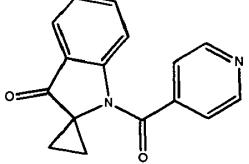
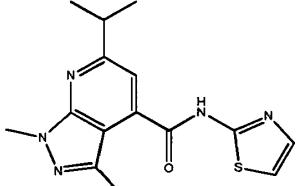
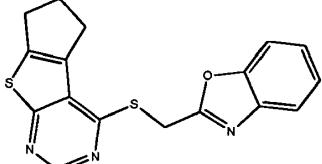
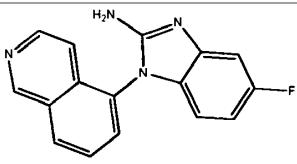
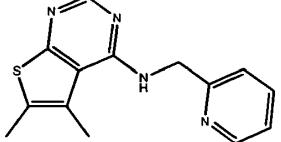
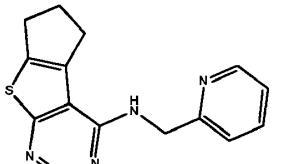
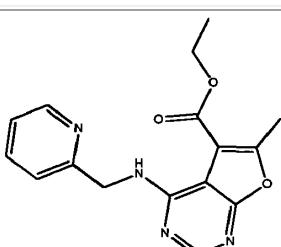
Número de compuesto	Estructura
526	
553	
559	
560	
568	
570	
575	

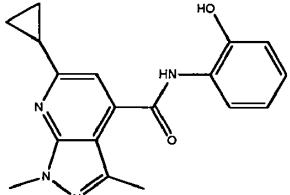
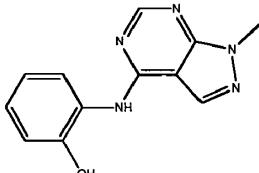
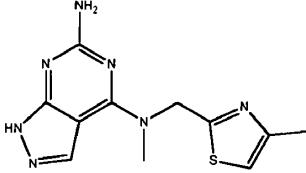
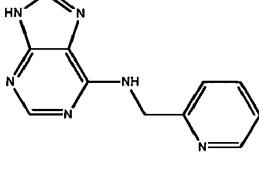
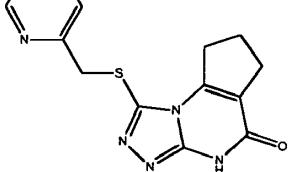
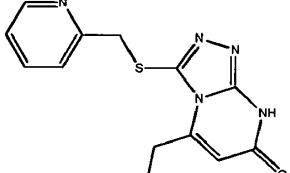
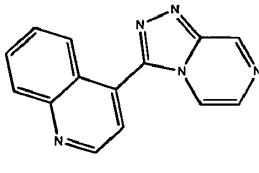
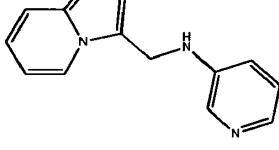
Número de compuesto	Estructura
585	
590	
594	
596	
597	
601	

Número de compuesto	Estructura
602	
609	
615	
616	
618	
626	
627	

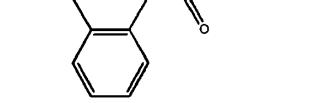
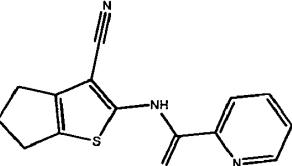
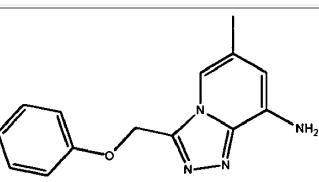
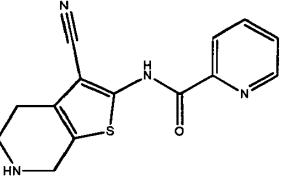
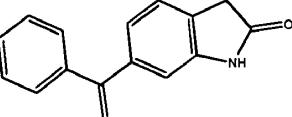
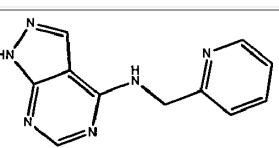
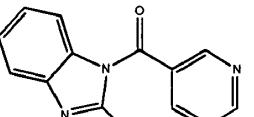
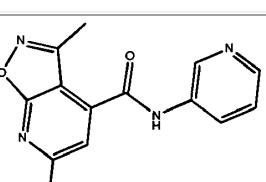
Número de compuesto	Estructura
638	
649	
653	
669	
692	
693	
694	
703	

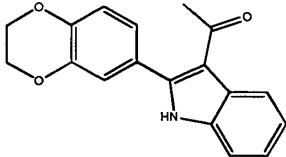
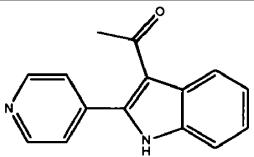
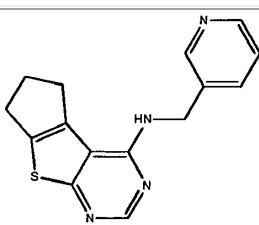
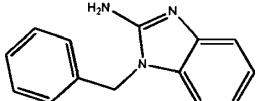
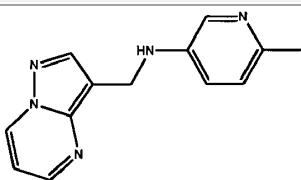
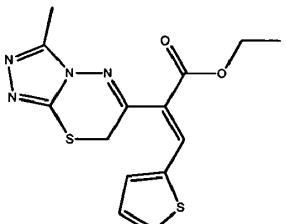
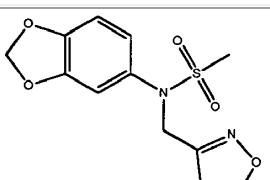
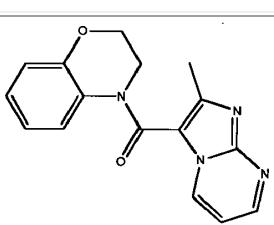
Número de compuesto	Estructura
705	
709	
712	
716	
719	
725	
734	

Número de compuesto	Estructura
738	
740	
746	
749	
753	
754	
756	

Número de compuesto	Estructura
758	
759	
767	
770	
777	
778	
784	
785	

Número de compuesto	Estructura
790	
792	
796	
800	
801	
804	
805	
808	

Número de compuesto	Estructura
819	
821	
827	
828	
831	
833	
838	
844	

Número de compuesto	Estructura
857	
858	
869	
872	
875	
877	
891	
910	

Número de compuesto	Estructura
912	
926	
933	
952	
955	
962	
963	
969	

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IB) para uso como un inhibidor de la caseína cinasa 1 delta (CK1 $\delta$ ) en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como tauopatías.

5 Los compuestos de fórmula 2-3, 26-28, 30-33, 35, 47-48, 51, 57-60, 63-64, 78, 84, 113, 123, 127-129, 145, 155-157, 171-173, 204, 206-207, 210, 225, 227, 233, 235-236, 241-242, 244, 249, 269, 285, 288, 303, 307-312, 314-316, 320, 324-325, 333, 336, 351, 357-360, 374-375, 384-391, 396, 399-402, 404-405, 407-411, 414, 424-425, 427-428, 437, 448, 456-457, 482, 484-485, 489-491, 495, 497-498, 505, 507, 516, 519, 524, 526, 553, 559-560, 568, 570, 575, 609, 615-616, 618, 626-627, 638, 653, 669, 692-694, 705, 709, 712, 716, 719, 725, 734, 738, 740, 746, 749, 753-754, 756, 758-759, 767, 770, 777, 784-785, 790, 792, 796, 800-801, 804-805, 808, 819, 821, 827-828, 831, 833, 838, 844, 847, 857-858, 869, 872, 875, 933, 952, 955, 969, 987, 990 o 999 o bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos sintéticos conocidos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IB) para uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como tauopatías.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender, además de una de las sustancias anteriores, un excipiente, un vehículo, un tampón, un estabilizador u otros materiales farmacéuticamente aceptables, bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales materiales no deben ser tóxicos y no deben interferir con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del vehículo o de otro material puede depender de la vía de administración, por ejemplo, las vías oral, intravenosa, cutánea o subcutánea, nasal, intramuscular, intraperitoneal.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede incluir un vehículo sólido tal como gelatina o un adyuvante.

Las composiciones farmacéuticas líquidas incluyen generalmente un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético.

Se puede incluir una solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

25 Para una inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o una inyección en el sitio de la enfermedad, el ingrediente activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable que está exenta de pirógenos y tiene un pH, una isotonicidad y una estabilidad adecuados. Los expertos relevantes en la técnica son muy capaces de preparar soluciones adecuadas utilizando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como una inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de Ringer con lactato. Si es necesario, se pueden incluir agentes 30 conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos.

35 Los compuestos de fórmula (IB) se cree que son inhibidores de la caseína cinasa 1 delta (CK1 $\delta$ ). Ciertos compuestos de fórmula (IB) tienen actividad inhibidora superior al 5%, en particular superior al 10%, más particularmente superior al 25%, aún más particularmente superior al 50%, especialmente superior al 75%, tal como superior al 90%. Tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como tauopatías. Las tauopatías son afecciones que se caracterizan por ovillos neurofibriliares o agregados de la proteína tau. Las tauopatías son una clase reconocida de afecciones conocidas por los expertos en la técnica e incluyen la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, la atrofia multisistémica (MSA), la degeneración neurobasal con acumulación de hierro, tipo 1 (Hallervorden-Spatz), la demencia con granos argirófilos, el síndrome de Down, los ovillos neurofibriliares difusos con calcificación, la demencia pugilística, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la distrofia miotónica, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, la gliosis subcortical progresiva, la angiopatía amiloide cerebral con proteína priónica, la demencia solo con ovillos, el parkinsonismo postencefálico, la panencefalitis esclerosante subaguda, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el complejo esclerosis lateral amiotrófica/demencia con parkinsonismo, la enfermedad de la motoneurona no de Guam con ovillos neurofibriliares/demencia y la enfermedad de Parkinson. Los depósitos intracelulares de tau son usualmente neuronales o gliales y son filamentosos y generalmente están en un estado hiperfosforilado, en comparación con el nivel de fosforilación en la tau de un cerebro humano de control. En el caso de EA, se hace referencia frecuentemente a esta tau hiperfosforilada como a un filamento helicoidal emparejado de tau (FHA) porque se obtiene a partir del FHA. En una realización, la tauopatía comprende la enfermedad de Alzheimer.

## Datos Biológicos

### 1. Ensayo de inhibición de CK1 $\delta$

55 Los compuestos de la invención se pueden someter a ensayos de inhibición de la caseína cinasa 1 delta (CK1 $\delta$ ) de acuerdo con los protocolos de ensayo descritos en el documento US 2010/0152157, EP 1.636.375 o Hanger et al (2007) J. Biol. Chem. 282, 23645-23654. En particular, el ensayo se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo:

**Tampón de reacción:**

Tampón de reacción base; Hepes 20 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, 0,02% de Brij35, 0,02 mg/ml de BSA, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, DTT 2 mM, 1% de DMSO

Cabe señalar que los cofactores requeridos se añaden individualmente a cada reacción de cinasa.

**5 Procedimiento de reacción:**

1. Preparar el sustrato indicado en el Tampón de reacción base recién preparado como se ha descrito anteriormente
2. Añadir los cofactores necesarios a la solución de sustrato
3. Añadir la cinasa indicada a la solución de sustrato y mezclar suavemente
4. Añadir los compuestos en DMSO a la mezcla de reacción de la cinasa
- 10 5. Añadir <sup>33</sup>P-ATP (actividad específica 0,01 µCi/µl final) a la mezcla de reacción para iniciar la reacción
6. Incubar la reacción de la cinasa durante 120 min a temperatura ambiente
7. Las reacciones se detectaron sobre papel de intercambio iónico P81 (Whatman nº 3698-915)
8. Lavar a fondo los filtros en ácido fosfórico al 0,75%

**Información de la cinasa:**

- 15 CK1d - nº de orden de Genbank NP\_620693

Estructura artificial recombinante humana de longitud completa. Marcada con GST, expresada en células de insecto.

Concentración final en el ensayo = 4 nM

Sustrato: CK1tide

Secuencia del sustrato: [KRRRAL[pS]VASLPGL]

- 20 Concentración final del sustrato en el ensayo = 20 µM

Cabe señalar que no se añaden cofactores adicionales a la mezcla de reacción.

Los compuestos 30, 288, 314, 324-325, 336, 374, 391, 405, 615-616, 626, 705, 740, 753-754, 756, 759, 770, 784, 808, 819, 833, 844, 847, 869, 872, 875, 933, 952, 955, 969, 987, 990 y 999 se sometieron al ensayo de inhibición de CK1δ y mostraron una inhibición superior al 5%.

- 25 En particular, los compuestos 324-325, 405, 754, 847, 952, 987, 990 y 999 mostraron una inhibición superior al 50%.

Aún más particularmente, los compuestos 324, 952, 987, 990 y 999 mostraron una inhibición superior al 90%.

**2.- Medición del efecto del compuesto sobre la fosforilación de tau mediada por Ck1d**

- La fosforilación *in vivo* de la proteína Tau es compleja y tiene una variedad de proteínas cinasas putativas implicadas. Se acepta en general que las cinasas GSK3b y CDK5 son piezas clave en la generación de FHA Tau, la forma patógena que se encuentra en los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. Más recientemente, ha habido una evidencia creciente que apoya la función de otras cinasas, particularmente de CK1δ en la hiperfosforilación de Tau *in vivo*. Hanger et al. 2007 (J. Biol. Chem. 282, 23645-23654) identificaron 37 sitios de fosforilación en FHA Tau humana y fueron capaces de recapitular estos sitios *in vitro* usando tau recombinante y diversas preparaciones de cinasas purificadas. Estos estudios identificaron que ciertos sitios estaban fosforilados de forma única por CK1δ y que algunos otros sitios requerían CK1δ y otra cinasa, proporcionando CK1δ una fosforilación aguas arriba para hacer que el sitio diana estuviera disponible para la segunda cinasa. Por lo tanto, para evaluar si los compuestos candidatos inhibían de forma selectiva la actividad de CK1δ ya fuera directamente o a través del bloqueo de su cebado para otras cinasas, se ha desarrollado una variedad de escrutinios diferentes. El concepto general de estos escrutinios se proporciona en el documento WO2005/001114.

- 40 Para medir el efecto de los inhibidores putativos de CK1δ sobre los niveles de la fosforilación mediada por CK1δ, se realizaron ensayos de seguimiento de la reacción seleccionada que proporcionaron una medición cuantitativa relativa de la ocupación de los grupos fosfato en sitios específicos en formas murinas endógenas y humanas transgénicas de Tau.

- 45 El ensayo PhosphoTau SRM V2 mide los niveles de fosforilación de tau totales y relativos en cinco de los sitios más estudiados en Tau y se obtuvo de Proteome Sciences plc (Cobham, Inglaterra). Ninguno de los sitios en el ensayo

V2 está fosforilado únicamente por CK1δ y existe una posibilidad de que la inhibición inducida por el compuesto de la fosforilación medida por este método, se puede lograr a través de una inhibición promiscua de otras cinasas, tales como GSK3b y/o CDK5. Para hacer frente a esta limitación, Proteome Sciences ha desarrollado un ensayo V3 que mide la tau total y dos sitios que se fosforilan exclusivamente con CK1δ, además de otros cuatro que se han observado que se fosforilan *in vitro* con al menos otra cinasa Tau además de CK1δ. La Tabla 1 enumera los diferentes sitios ocupados y las cinasas Tau candidatas descritas en Hanger et al. (2007).

**Tabla 1: Sitios de fosforilación de Tau ocupados mediante ensayos de fosforilación de Tau SRM V2 y V3**

Número de sitio	Cinasas candidatas
<b>Ensayo V2</b>	
Ser181	GSK3b
Ser199	CK2, GSK3b, PKA
Thr231	GSK3b, PKA
Ser262	CK1δ, GSK3b, PKA
Ser396	CK1δ, CK2, GSK3b
<b>Ensayo V3</b>	
Ser46	CK1δ, GSK3b
Thr50	CK1δ, GSK3b
Ser113*	CK1δ
Ser396	CK1δ, CK2, GSK3b
Ser404	CK1δ, CK2, GSK3b
Ser433*	CK1δ

Numeración basada en tau 2N4R humana.

\* - sitio único CK1d

#### 10 Línea celular SH-SY5Y-TMHT

La línea celular SH-SY5Y-TMHT (JSW Life Sciences, Graz, Austria) representa un modelo *in vitro* de tauopatía. La línea celular se crea transfectando de forma estable la línea celular SH-SY5Y obtenida a partir de neuroblastoma humano, con un vector que contiene toda la isoforma de Tau 2N4R humana de longitud completa que es portadora de dos mutaciones comunes asociadas con la enfermedad (V337M/R406W). En estudios recientes (Flunkert et al. presentado en 2011, Loeffler et al. presentado en 2011) tanto la línea celular SH-SY5Y-TMHT como la línea de ratón transgénico que es portadora del mismo transgén humano, mostraron un alto nivel de expresión de Tau humana que se había hiperfosforilado en múltiples epítopos, lo que se había demostrado previamente en varias tauopatías humanas incluyendo la enfermedad de Alzheimer. Además, en las células SH-SY5Y-TMHT expuestas a diferentes inhibidores de cinasas, incluyendo el inhibidor de JNK SP600125 y el inhibidor de CK1 IC261, los niveles de fosforilación de Tau en los sitios patogénicos clave se redujeron en patrones consistentes con la especificidad del sitio conocida de la cinasa específica. Por tanto, la línea celular SH-SY5Y-TMHT es muy adecuada para el escrutinio de nuevos inhibidores de la cinasa Tau.

### **Escrutinio del compuesto en células SH-SY5Y-TMHT**

Las células SH-SY5Y-TMHT se cultivan en medio de cultivo (medio DMEM, 10% de FCS, 1% de NEAA, 1% de L-glutamina, 100 µg/ml de gentamicina, 300 µg/ml de genetina G-418) durante 2 días hasta tener 80-90% de confluencia. A continuación, las células se diferencian en medio de cultivo complementado con ácido retinoico (AR)

- 5 10 µM durante 7 días, cambiando el medio cada 2 a 3 días. Las células diferenciadas se siembran en placas de 6 pocillos y placas de 96 pocillos con una densidad celular de  $1,25 \times 10^6$  y  $8 \times 10^5$  células por pocillo, respectivamente. El día 8 después de la diferenciación, se añadieron los compuestos del ensayo, los compuestos de referencia y el vehículo de control al medio de cultivo. Después de 6 h de exposición del compuesto, una placa de células se sometió a un ensayo MTT para evaluar el efecto de los elementos del ensayo y de referencia sobre la viabilidad celular. Los pocillos restantes se lavan una vez con PBS sin radiactividad y se recogen en 300 µl de tampón RIPA [Tris 50 mM pH 7,4, 1% de Nonident P40, 0,25% de Na-desoxi-colato, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, NaF 1 µM, Na-orto-vanadato 1 µM, glicerofosfato 80 mM, complementado con proteasa recién añadida (Calbiochem) y mezcla de inhibidor de fosfatasa (Sigma)]. La suspensión celular se transfiere a un tubo de 1,5 ml y, además, se lisa mediante ultrasonidos sobre hielo. Se toma una parte alícuota de 20 µl para determinar la concentración de proteína (ensayo BCA). Posteriormente, los lisados se congelan rápidamente y se almacenan a -80°C hasta su envío.
- 10
- 15

Dos experimentos independientes en tres (cuatro) replicados técnicos, se llevan a cabo como se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2**

Experimento	Células	Tratamiento	Concentración	Evaluación	
ExpA	SH-SY5Y-TMHT	Vehículo	-	MTT	BSA TauP V2 TauP V3
		Compuesto 324	10-5-1-0,5-0,1-0,05 µM		
		Compuesto 987	10-5-1-0,5-0,1-0,05 µM		
		PF670462	1-0,5-0,1 µM		
ExpB	SH-SY5Y-TMHT	Vehículo	-	MTT	BSA TauP V2 TauP V3
		Compuesto 324	10-5-1-0,5-0,1-0,05 µM		
		Compuesto 987	10-5-1-0,5-0,1-0,05 µM		
		PF670462	1-0,5-0,1 µM		

### **Pruebas de viabilidad de la célula**

- 20 Para determinar la actividad del compuesto, es necesario controlar la toxicidad celular potencial de todas las moléculas. La viabilidad de los cultivos se determina mediante el ensayo MTT. Este ensayo permite la medición de la actividad deshidrogenasa mitocondrial que reduce el MTT amarillo a cristales de formazán de color azul oscuro. Dado que esta reacción está catalizada en las células vivas, este ensayo se utiliza solamente para la determinación de la viabilidad celular. La solución de MTT se añade a cada pocillo con una concentración final de 0,5 mg/ml.
- 25 Despues de 2 horas, el medio que contiene MTT se aspira. Las células se lisan en 3% de SDS y los cristales de formazán se disuelven en isopropanol/HCl. La densidad óptica se mide con un lector de placas a una longitud de onda de 570 nm. La tasa de supervivencia celular se expresa como densidad óptica (DO). Los valores se calculan como el porcentaje de los valores de control.

### **Determinación cuantitativa del contenido total en proteína**

- 30 Antes de la evaluación del estado de fosforilación específica de Tau, la concentración de proteína total en cada lisado celular se determina usando un ensayo BCA estándar (Pierce Biotechnology, Rockford, EE.UU.) Brevemente, se utilizaron 20 µl de lisado celular en el ensayo de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

## Determinación cuantitativa de Tau total y Tau fosforilada

### Ensayos de espectrometría de masas

Los lisados celulares totales de las líneas celulares TMHT tratadas con el Compuesto 324, el Compuesto 987, PF670462 y un vehículo de control correspondiente, respectivamente, se someten primero a SDS-PAGE en una dimensión para purificar la fracción proteica. Los geles de apilamiento se cargan con aproximadamente 100 µg de proteína total, basándose en los resultados del ensayo BCA. Los geles se ejecutan hasta que el contenido de proteína total forma una sola banda discreta en el gel de apilamiento. A continuación, cada banda de proteína se corta del gel y se digiere con tripsina o Asp-N y se analiza usando el ensayo V2 o V3 de PhosphoTau SRM, respectivamente. Cada método de ensayo cuantifica la fosforilación en el material preclínico, utilizando un espe

trómetro de masas triple cuadrupolo (TSQ Vantage, Thermo Scientific, Hemel Hempstead, GB). Antes del análisis SRM, los fosfopeptidos y las muestras preclínicas se resolvieron mediante cromatografía RP (columna XBridge, Waters, Manchester, GB) sobre un gradiente de 9 minutos de 0-30% de ACN (tampón A; 0,1% de FA, tampón B; ACN, 0,1% de FA). Versiones ligeras y pesadas de cada péptido y fosfopeptido se supervisaron mediante varias transiciones SRM, utilizando valores S de lentes optimizadas y una configuración de energía de colisión. El área bajo el pico de SRM LC se utilizó para cuantificar la cantidad de analito presente en cada lisado celular como un único punto de referencia para la señal del péptido pesado añadido. Una curva de calibración de 11 puntos de fosfopeptidos ligeros, en donde a cada punto de la curva se añadió 100 fmol de fosfopeptidos pesados, también se produjo para determinar las características del ensayo (LOD, LOQ, precisión y exactitud). Para cada población tau especificada, el nivel endógeno de cada fosfopeptido tau se cuantificó frente a su curva de calibración (0,25-1000 fmol en la columna). Antes del análisis LC-SRM, a cada población de tau se añadió 100 fmol de los patrones de fosfopeptidos pesados. Todos los datos se procesaron utilizando el programa informático Pinpoint (Thermo Scientific) y los resultados se presentaron como pg de fosfopeptido/µg de proteína total.

### Transferencia Western

Los lisados de las células tratadas se prepararon en tampón Laemmli y 10 µg se cargaron en cada pista de un gel Nu-PAGE al 10% (Invitrogen, GB). Las muestras se ejecutaron hasta que la parte delantera del colorante azul de Coomassie estaba a 1 cm de la parte inferior del gel. Las proteínas separadas se transfirieron a nitrocelulosa y se desarrollaron las transferencias utilizando anticuerpos específicos para tau total (Tau polyclonal de conejo anti-humana, Dako, GB (nº de cat. A0024)) y anticuerpo de fosfo-treonina 231 (Tau fosfo-Thr231), Signalway Antibody, EE.UU. (nº de cat. 11110), respectivamente. En cada caso el anticuerpo unido se detectó empleando IgG de conejo de ECL, ligada a HRP (de burro) (GE Healthcare, GB (nº de cat. NA934))

### Resultados

#### Efecto de los compuestos del ensayo y de referencia sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT

La viabilidad celular se determinó en células SH-SY5Y-TMHT diferenciadas mediante el ensayo MTT. Los compuestos del ensayo y de referencia se aplicaron en un intervalo de concentración de 0,05 µM a 10 µM y de 0,1 µM a 1 µM, respectivamente. Después de 6 h de tratamiento, se evaluó la viabilidad celular. La Figura 1 muestra el efecto del Compuesto 324 sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT en donde el gráfico representa el efecto del Compuesto 324 sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT en % de vehículo control (VC, barra blanca). La significación estadística se indica con \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$ , \*\*\* $<0,001$ , según lo determinado por ANOVA de un factor. Se muestran los datos de dos experimentos independientes como media del grupo +/- SEM (n = 8). Se puede observar en la Figura 1 que el Compuesto 324 mostraba un efecto protector sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT de una manera dependiente de la dosis, aunque el efecto era solo estadísticamente significativo a una concentración de 10 µM. La Figura 2 muestra el efecto del Compuesto 987 sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT, en donde el gráfico representa el efecto del Compuesto 987 sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT en % de vehículo control (VC, barra blanca). La significación estadística se indica con \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$ , \*\*\* $<0,001$  según lo determinado por ANOVA de un factor. Se muestran los datos de dos experimentos independientes como media del grupo +/- SEM (n = 8). Se puede observar en la Figura 2 que el Compuesto 987 disminuyó la viabilidad celular en el intervalo de concentración más baja y más alta. A una concentración de 1 y 0,5 µM no se observó ningún efecto citotóxico. La Figura 3 muestra el efecto de PF670462 sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT, en donde el gráfico representa el efecto de PF670462 sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT en % de vehículo control (VC, barra blanca). La significación estadística se indica con \* $<0,05$ , \*\* $<0,01$ , \*\*\* $<0,001$ , según lo determinado por ANOVA de un factor. Se muestran los datos de dos experimentos independientes como media del grupo +/- SEM (n = 8). Se puede observar en la Figura 3 que el compuesto de referencia PF 670462 solo muestra un efecto protector significativo sobre la viabilidad celular de las células SH-SY5Y-TMHT a una concentración de 0,5 µM.

#### Determinación de proteínas de las células SH-SY5Y-TMHT después del tratamiento

La concentración de proteína de los lisados celulares de las células SH-SY5Y-TMHT tratadas, se determinó usando un ensayo de BCA convencional. La cantidad de proteína se determinó de todas las muestras por duplicado. La

concentración de proteína de las muestras estaba en el intervalo esperado, de acuerdo con la cantidad de células sembradas por placa de 12 pocillos, que oscilaba entre 150-350 µg/ml.

#### Determinación del efecto del tratamiento del compuesto sobre los sitios de fosforilación específicos

##### Ensayo de espectrometría de masas

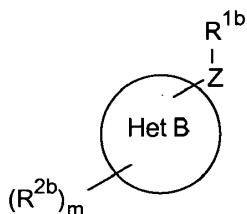
- 5 El ensayo de los lisados de células SH-SY5Y-TMHT se realizó usando el ensayo de V2 y V3 de PhosphoTau SRM. Cuando el nivel relativo de fosforilación en cada sitio se comparaba con la proporción en los controles tratados con vehículo, había una clara reducción del nivel de fosfopeptidos en las células tratadas con el Compuesto 324 (datos mostrados para 10 µM) y el Compuesto 987 (datos mostrados para 10 µM). Un ejemplo que muestra una reducción de la fosforilación en la serina 396 se muestra en la Figura 4. Esta Figura muestra la determinación de la espectrometría de masas de compuestos selectivos para CK1d sobre la fosforilación de la serina 396 en las células SH-SY5Y-TMHT. El panel A muestra las células tratadas con vehículo de control (VC) o el Compuesto 324 (T.I.1\_10µM) y el Panel B muestra las células tratadas con vehículo de control (VC) o el Compuesto 987 (T.I.2\_10µM).
- 10 En las células expuestas al vehículo de control, aproximadamente el 83% de Tau se fosforila en S396. El tratamiento con el Compuesto 324 10 µM reduce este valor al 38%, mientras que el Compuesto 987 10 µM reduce los niveles de pS396 al 24%. Estos resultados confirman la inhibición de pS396 a través de reactivos selectivos de CK1d.

##### Ensayo de transferencia Western

- 15 Los niveles de Tau total y Tau fosforilada en la treonina 231 en lisados de células SH-SY5Y-TMHT tratados con el vehículo de control, el Compuesto 394 (10 µM), el Compuesto 987 (10 µM) y PF670462 (5 µM), se cuantificaron mediante una transferencia Western. La Figura 5 muestra la medición de la transferencia Western de pT231 (panel A) y los niveles de Tau total (panel B) en las células SH-SY5Y-TMHT tratadas con inhibidores selectivos de CK1d. Como se muestra en la Figura 5, los tres compuestos reducían el nivel detectable de pT231 en la proteína Tau, mientras que este epítopo estaba muy presente en las células tratadas con vehículo. No había una diferencia significativa en los niveles detectables de Tau total entre las preparaciones que eran distintas del lisado tratado con PF670462, el cual parecía contener marginalmente menos Tau total que las otras. Estos resultados confirman la inhibición de pT231 a través de reactivos selectivos de CK1d.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo:



(IB)

5 en donde

"Het B" representa indolilo o indolizinilo;

Z representa CO;

R<sup>1b</sup> representa arilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico monocíclico o bicíclico o un sistema de anillos de heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde R<sup>1b</sup> puede estar sustituido por uno o varios (p. ej., 1, 2 o 3) grupos R<sup>4b</sup>;

10 R<sup>4b</sup> representa grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -O-alquenilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -COOH, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquenilo C<sub>2-6</sub>, -NH-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-CO-alquenilo C<sub>2-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-OH, amino, ciano, NO<sub>2</sub>, =O, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OMe, -NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CO-heterociclico, -CO-heteroarilo, -COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-heterociclico, -CH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-heteroarilo, -CH<sub>2</sub>-O-CO-arilo, -O-arilo, -NH-CO-arilo, -NH-CO-heteroarilo, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-arilo, -NH-arilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos grupos arilo, heterociclico o heteroarilo de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, =S o hidroxilo y en donde dichos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>4b</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub> o -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 m representa 2; y

R<sup>2b</sup> representa amino o -CONH<sub>2</sub>.

20 2. Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1, en donde R<sup>1b</sup> representa un sistema de anillos de arilo o heteroarilo monocíclico, en donde R<sup>1b</sup> se puede sustituir por uno o varios (p. ej., 1, 2 o 3) grupos R<sup>4b</sup>.

25 3. Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 2, en la que R<sup>1b</sup> representa un grupo arilo monocíclico tal como fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios (p. ej., 1) grupos R<sup>4b</sup> o un grupo heteroarilo monocíclico tal como tienilo, pirimidinilo o pirazolinilo sustituido opcionalmente con uno o varios (p. ej., 1 o 2) grupos R<sup>4b</sup>.

30 4. Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 3, en la que R<sup>1b</sup> representa fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios (p. ej., 1) grupos R<sup>4b</sup>.

35 5. Una composición farmacéutica según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 4, en donde R<sup>4b</sup> representa grupos halógeno, hidroxilo, -O-alquenilo C<sub>1-6</sub>, -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, amino, ciano, =O, -CH<sub>2</sub>-CO-NH-cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, -CH<sub>2</sub>-arilo, -OCH<sub>2</sub>-heteroarilo, -O-arilo, -NH-CO-arilo, -NH-arilo o heteroarilo, en donde dichos grupos arilo, heterociclico o heteroarilo de R<sup>4b</sup> pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, =S o hidroxilo y en donde dichos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> de R<sup>4b</sup> pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos hidroxilo, amino, ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub>, CONH<sub>2</sub> o -COO-alquilo C<sub>1-6</sub>.

40 6. Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 5, en la que R<sup>4b</sup> representa halógeno (p. ej., flúor), amino o heteroarilo (p. ej., piridilo).

7. Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 6, en la que R<sup>4b</sup> representa halógeno (p. ej., flúor).

**8.** Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (IB) se selecciona a partir de cualquiera entre:

2-amino-3-[(tiofen-2-il)carbonil]indolizin-1-carboxamida (Compuesto 847);

2-amino-3-[(4-fluorofenil)carbonil]indolizin-1-carboxamida (Compuesto 987);

5 2-amino-3-benzoilindolizin-1-carboxamida (Compuesto 990);

2-amino-1-[(4-fluorofenil)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 999);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**9.** Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula (IB) se selecciona a partir de uno cualquiera entre:

10 2-amino-3-[(4-fluorofenil)carbonil]indolizin-1-carboxamida (Compuesto 987); y

2-amino-1-[(4-fluorofenil)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 999);

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**10.** Una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula (IB) es 2-amino-3-[(4-fluorofenil)carbonil]indolizin-1-carboxamida (Compuesto 987) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

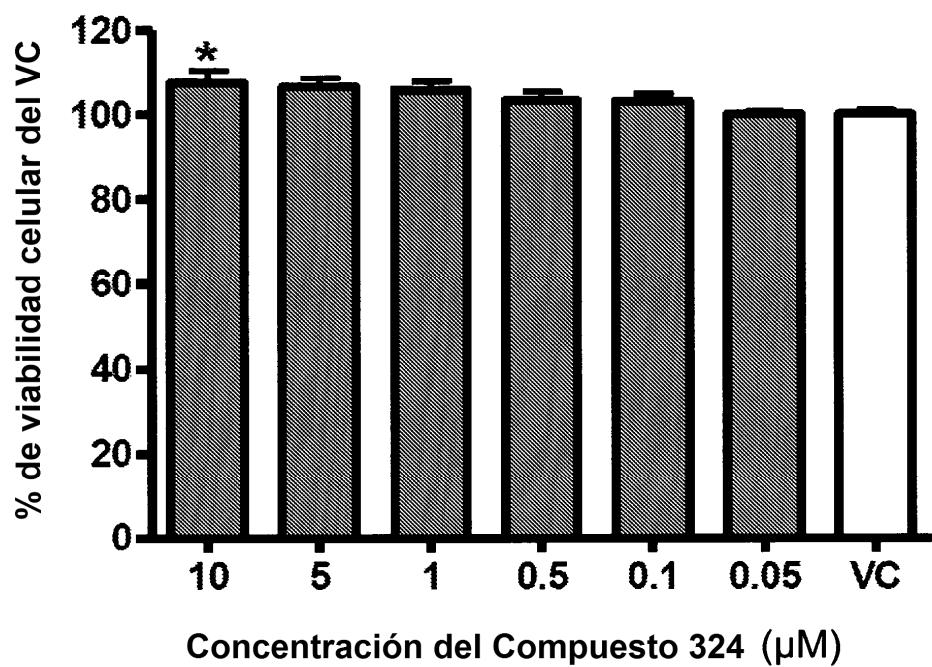
**11.** Un compuesto de fórmula (IB) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en terapia.

**12.** Un compuesto de fórmula (IB) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como inhibidor de la caseína cinasa delta (CK1 $\delta$ ) en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como las tauopatías.

**13.** El compuesto para uso según se define en la reivindicación 12, en el que la tauopatía se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, la atrofia multisistémica (MSA), la degeneración neurobasal con acumulación de hierro, tipo 1 (Hallervorden-Spatz), la demencia con granos argirófilos, el síndrome de Down, los ovillos neurofibriliares difusos con calcificación, la demencia pugilística, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la distrofia miotónica, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, la gliosis subcortical progresiva, la angiopatía amiloide cerebral con proteína priónica, la demencia solo con ovillos, el parkinsonismo postencefalítico, la panencefalitis esclerosante subaguda, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el complejo esclerosis lateral amiotrófica/demencia con parkinsonismo, la enfermedad de la motoneurona no de Guam con ovillos neurofibriliares/demencia y la enfermedad de Parkinson.

**14.** El compuesto para uso según se define en la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que la tauopatía comprende la enfermedad de Alzheimer.

**15.** El compuesto para uso según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el compuesto es 2-amino-3-[(4-fluorofenil)carbonil]indolizin-1-carboxamida (Compuesto 987).



**FIGURA 1**

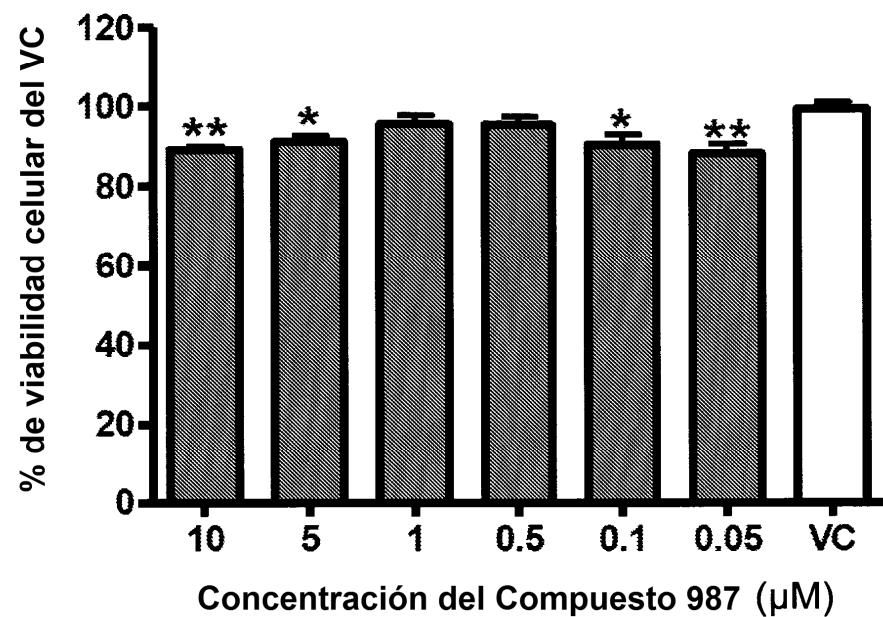
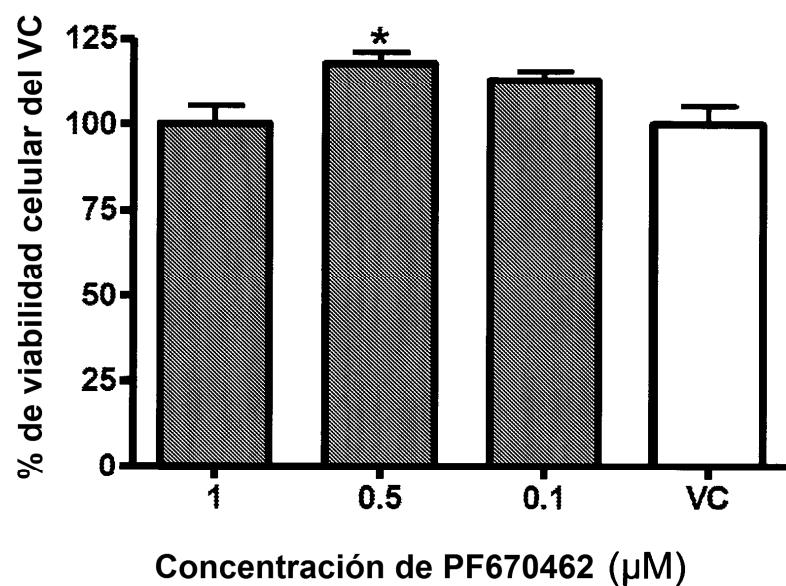


FIGURA 2



**FIGURA 3**

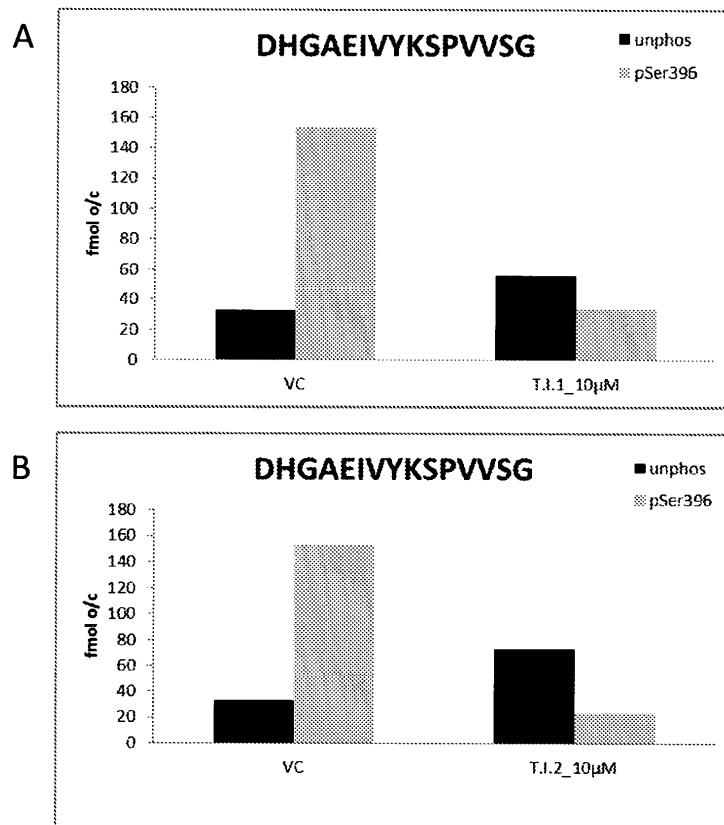
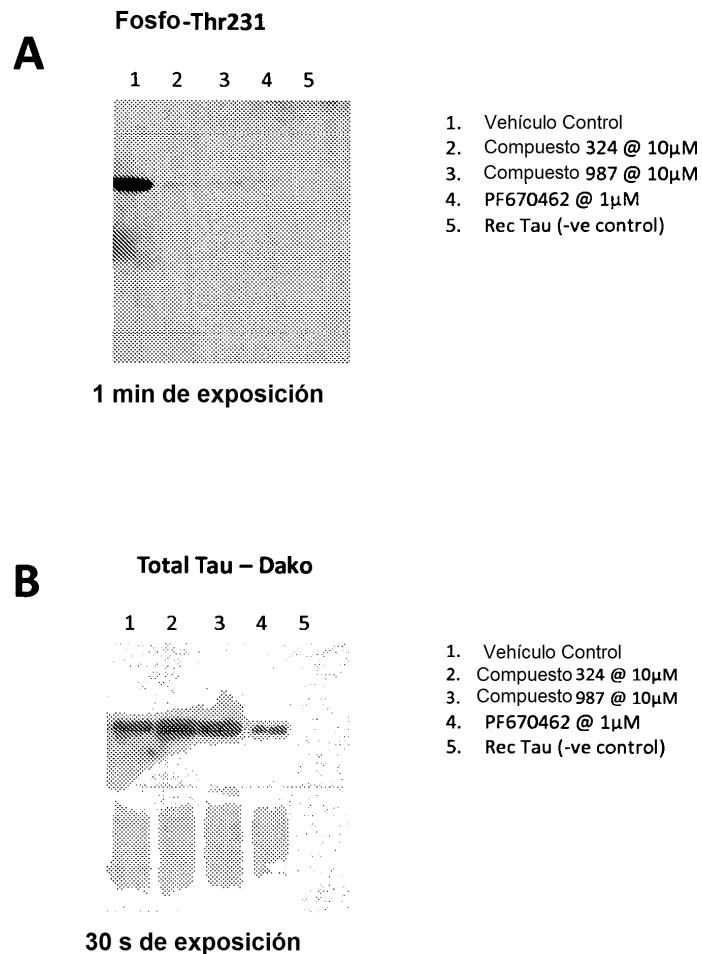


FIGURA 4



**FIGURA 5**