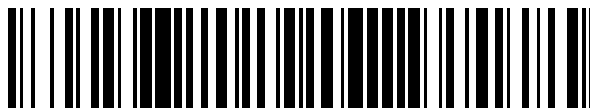


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 127**

21 Número de solicitud: 201430502

51 Int. Cl.:

C07D 209/40 (2006.01) **A61P 37/02** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:
04.04.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:
04.11.2015

Fecha de la concesión:
01.09.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:
08.09.2016

56 Se remite a la solicitud internacional:
PCT/ES2015/070254

73 Titular/es:
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)
C/ Serrano, 117
28006 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:
**MARTÍNEZ GIL, Ana;
GIL AYUSO-GONTAN, Carmen;
GARCÍA SALADO, Irene y
PÉREZ FERNÁNDEZ, Daniel Ignacio**

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **ISATINAS SUSTITUIDAS Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

57 Resumen:
Isatinas sustituidas y sus aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.
La presente invención se refiere a una familia de isatinas diferentemente sustituidas que presentan actividad inhibitoria de la proteína quinasa con repeticiones ricas en leucina (LRRK2), por lo que son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por esta enzima, como las enfermedades inflamatorias, las autoinmunes y las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Parkinson.

ES 2 550 127 B1

ISATINAS SUSTITUIDAS Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a una familia de isatinas diferentemente sustituidas que presentan actividad inhibitoria de la proteína quinasa con repeticiones ricas en leucina (LRRK2), por lo que son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por esta enzima, como las enfermedades inflamatorias, las autoinmunes y las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Parkinson.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

La proteína quinasa rica en repeticiones de leucina (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) es una proteína de 280 KDa descrita por primera vez en 2004. LRRK2 contiene dos dominios activos (GTPasa y kinasa) así como otros motivos de interacción proteína-proteína, de los que se desconoce su función. La mayoría de las mutaciones patogénicas en LRRK2 se producen en los dominios GTPasa y kinasa estando relacionadas directamente con la enfermedad de Parkinson. El sitio catalítico formado por ROC y GTPasa actúa como interruptor molecular para una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares. Flanqueando los dos dominios catalíticos nos encontramos con varios dominios de interacción proteína-proteína, el dominio N-terminal rico en Leu (LRR) y el dominio C-terminal (dominio WD40). Algunas de las funciones de LRRK2 son el tráfico vesicular, dinámica de microtúbulos, crecimiento de neuritas y funciones celulares como la degradación lisosomal de proteínas. La dinámica de microtúbulos es crucial para el transporte de membrana a diferentes sitios de la célula en procesos de autofagia y tráfico vesicular sináptico.

20

25

El descubrimiento de LRRK2 comenzó con la identificación de varias familias de pacientes que sufrían la enfermedad de Parkinson con un claro componente genético, pero que, sin embargo, no encajaba con ninguna de las mutaciones conocidas hasta ese momento. Las mutaciones en LRRK2 son la causa genética más común para la enfermedad de Parkinson, siendo el 4% de los casos familiares y el 1% de los casos esporádicos.

30

LRRK2 se encuentra abundantemente expresada en microglia además de en neuronas, habiéndose demostrado que es un modulador positivo de la inflamación en microglia murina y que las mutaciones en LRRK2 pueden alterar el microentorno cerebral favoreciendo la neuroinflamación. Por tanto, puede relacionarse con diversas enfermedades neurodegenerativas que cursan con neuroinflamación como por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, ejerciendo sus inhibidores un papel neuroprotector al disminuir la respuesta inflamatoria. Además, LRRK2 aumenta la actividad de la enzima GSK-3 y por tanto, se promueve la hiperfosforilación de la proteína TAU y otras proteínas patológicas como TDP-3. Esta conocida relación permite establecer qué compuestos que inhiben la actividad de LRRK2 disminuirán indirectamente la fosforilación de tau y TDP-43, por lo que los inhibidores de LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de las tautopatías como por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, etc, y enfermedades asociadas a TDP-43 como esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, entre otras.

Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades que no tienen un tratamiento farmacológico efectivo en la actualidad. El número de personas que las sufren es cada vez mayor dado el aumento de la esperanza de vida, lo que supone un alto coste personal, familiar y social. Por todo esto, es de especial importancia la búsqueda de nuevas moléculas que puedan ser candidatos a fármaco.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la presencia de temblores, rigidez, bradiquinesia e inestabilidad postural. La forma esporádica de la enfermedad de Parkinson es mayoritaria, frente al 5% de casos de tipo familiar o hereditaria. La incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad, afectando a uno de cada 1000 adultos mayores de 65 años. Tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a la patogénesis de la enfermedad, aunque los mecanismos moleculares que intervienen en la enfermedad de Parkinson son desconocidos. En esta enfermedad se produce una pérdida de las neuronas dopaminérgicas que están localizadas en la sustancia negra y producen la innervación del estriado, observándose la presencia de agregados proteicos en inclusiones denominados cuerpos de Lewy en las neuronas del bulbo raquídeo.

La formación de los cuerpos de Lewy, se debe al fallo del sistema de degradación de la célula y están formados por agregados de proteínas, principalmente de α -sinucleína. Esta proteína, se expresa en el cerebro y aunque su función aún no está clara, aparentemente puede estar implicada en funciones de neurotransmisión, y procesos

5 de plasticidad.

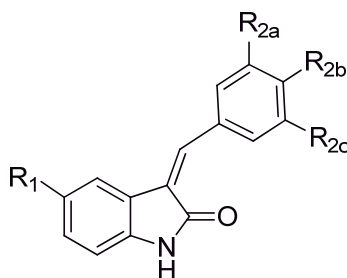
Recientemente, se ha relacionado esta enfermedad con mutaciones en diversos genes. La gran mayoría de los pacientes de Parkinson con mutación G2019S en LRRK2 presentan características clínicas y neuropatológicas prácticamente

10 indistinguibles de las observadas en el tipo esporádico. Además, se han relacionado las mutaciones en LRRK2 con el balance autofágico, que podría dar lugar a la muerte celular en presencia de otro componente más, aún sin determinar.

Adicionalmente, se ha mostrado también que LRRK2 se encuentra altamente expresada en células circulantes inmunitarias lo que sugiere una potencial función de LRRK2 en los procesos inmunitarios e inflamatorios, estando relacionada con enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn, el síndrome de

15 intestino irritable o la colitis ulcerosa.

En WO2011057204 se describen siete familias distintas de compuestos que inhiben la enzima LRRK2 para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente el Parkinson, y las enfermedades autoinmunes. Una de estas siete familias se encuentra representada por la siguiente fórmula:



25

Hasta el momento se han descrito diferentes inhibidores de LRRK2 pero que presentan la dificultad de no atravesar la barrera hematoencefálica o ser poco selectivos frente a otras proteínas quinasas; por lo que no pueden ser moléculas candidatas a fármaco para el tratamiento de las enfermedades del sistema nerviosos

central [Small molecule kinase inhibitors for LRRK2 and their application to Parkinson's disease models. Kramer T, Lo Monte F, Goring S, Okala Amombo G. M, Schmidt B. ACS Chem. Neurosci. **2012**, 3, 151-160].

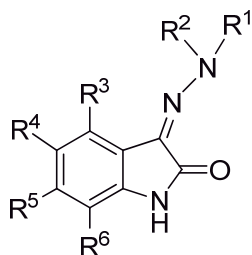
- 5 De este modo, dado que existe una necesidad de agentes terapéuticos ventajosos, es de vital importancia el diseño y síntesis de moléculas que sean selectivas de la proteína LRRK2 para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y además, con la capacidad de penetrar en sistema nervioso central para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

10

BREVE DESCRIPCIÓN

- Los autores de la presente invención han encontrado una familia de isatinas sustituidas que inhiben la proteína quinasa LRRK2 y que además, presentan la ventaja técnica adicional de poder atravesar la barrera hematoencefálica que los distingue de otros inhibidores de esta misma quinasa descritos en el estado de la técnica. Además, presentan otra característica técnica como ser ATP-competitivos lo que les permite unirse a la enzima en el dominio catalítico de quinasa.

- 20 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)



Fórmula (I)

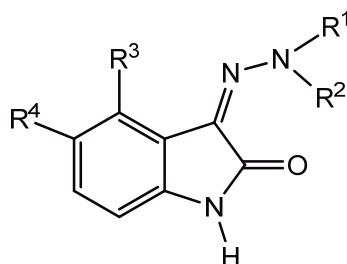
- 25 o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo donde,
- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, arilo

30

C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido o R¹ y R² pueden formar un anillo hidrocarbonado C₃-C₇ saturado, parcialmente insaturado o insaturado que puede contener uno, dos o tres heteroátomos;

- 5 - R³ se selecciona entre hidrógeno y flúor;
- R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, halógeno, -
- 10 OR⁷, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -CN, -COR⁷, -COOR⁷, -OCOR⁷, -CON(R⁷)₂, -NHCOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NHR⁷ y -NO₂;
- R⁶ se selecciona entre hidrógeno y halógeno;
- 15 - R⁷ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido;
- 20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno o desorden mediada por la enzima LRRK2.

Además, la presente invención también hace referencia a un compuesto de fórmula (II),



Fórmula (II)

o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo donde,

- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido C_5-C_{10} o R^1 y R^2 pueden formar un anillo hidrocarbonado C_3-C_7 saturado, parcialmente insaturado o insaturado que puede contener uno, dos o tres heteroátomos;

- R^3 es hidrógeno o flúor;

- R^4 es halógeno;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

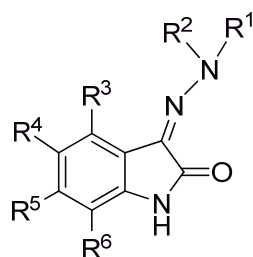
- (E/Z)-5-bromo-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-bromo-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-cloro-3-(2-metil-2-fenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-cloro-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona

La presente invención también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos, un adyuvante, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención hace referencia al uso de un compuesto de fórmula (II) o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)



Fórmula (I)

o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo
5 donde,

- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido o R₁ y R₂ pueden formar un anillo hidrocarbonado C₃-C₇ saturado, parcialmente insaturado o insaturado que puede contener uno, dos o tres heteroátomos;
- R³ se selecciona entre hidrógeno y flúor;
- R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, halógeno, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -CN, -COR⁷, -COOR⁷, -OCOR⁷, -CON(R⁷)₂, -NHCOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NHR⁷ y -NO₂;
- R⁶ se selecciona entre hidrógeno y halógeno;
- R⁷ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido;

para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una
30 enfermedad, trastorno o desorden mediada por la enzima LRRK2.

En la presente invención, el término “alquilo C₁-C₁₂” se refiere a un radical de cadena alifática, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 9 átomos de carbono, como por ejemplo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, 1',1'-dimetilheptilo, 1,2-dimetilheptilo o 1',1'-dimetiletilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₁₂, -CO-alquilo C₁-C₁₂, -CN, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂ o -SO₂-alquilo C₁-C₁₂. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos son, pero sin limitarse a, bencilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-cianoetilo y trifluorometilo.

10

El término “alquenilo C₂-C₁₂” se refiere, en la presente invención, a un radical estable de cadena carbonada, lineal o ramificada, que presenta al menos un doble enlace y que contiene entre 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 9 átomos de carbono, como por ejemplo, pero sin limitarse a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-dodecenilo o similares. El grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₁₂, -CO-alquilo C₁-C₁₂, -CN, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂ o -SO₂-alquilo C₁-C₁₂.

20

El término “cicloalquilo C₃-C₇” se refiere a un radical estable de cadena carbonada que forma un ciclo de entre 3 y 7 átomos de carbono, como por ejemplo y sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, 1-ciclopentilhexilo. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₁₂, -CO-alquilo C₁-C₁₂, -CN, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂ o -SO₂-alquilo C₁-C₁₂.

25

El término “heterocicloalquilo C₃-C₇” se refiere un radical estable de anillo de 3 a 7 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. El heterocicloalquilo, según esta invención, puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados y el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno

30

puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocicloalquilo puede estar parcialmente insaturado. Ejemplos de tales heterociclos incluyen pero no se limitan a, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina y tiomorfolina. El grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₁₂, -CO-alquilo C₁-C₁₂, -CN, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂ o -SO₂-alquilo C₁-C₁₂.

El término “arilo C₅-C₁₀” se refiere, en la presente invención, a un radical estable de anillo carbonado de 5 a 10 de átomos de carbono pudiendo ser un sistema de anillo monocíclico o multicíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los grupos arilo son, por ejemplo pero sin limitarse a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Preferiblemente, el grupo arilo tiene de 5 a 7 átomos de carbono y más preferiblemente el grupo arilo es un fenilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₁₂, -CO-alquilo C₁-C₁₂, -CN, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -NO₂, o -SO₂-alquilo C₁-C₁₂. Radicales arilo sustituidos son por ejemplo, pero sin limitarse a, 2,4-diclorofenilo, 1,3-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-dinitrofenilo y 3-metoxifenilo.

El término “heteroarilo C₅-C₁₀” se refiere un radical estable de anillo de 5 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. El heteroarilo, según esta invención, puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que puede incluir sistemas de anillos condensados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de radicales heteroarilos incluyen pero no se limitan a, imidazol, pirrol, piridina, piridazina, piperidina, pirazina, quinolina, indol, tiofeno, furano, oxazo y pirazol. Los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₁₂, -CO-alquilo C₁-C₁₂, -CN, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₂, -NO₂, o -SO₂-alquilo C₁-C₁₂. Radicales heteroarilo sustituidos son por ejemplo, pero sin limitarse a, 2,6-dimetilpiridina, 5-bromopiridina, 2-metiloxazol, 3-metil-1,2,4-oxadiazol y 3-metil-1,2,4-triazol.

El término "halógeno" se refiere, en la presente invención, a flúor, bromo, cloro o yodo. Preferentemente a flúor y cloro.

El término "heteroátomo" se refiere, en la presente invención, a O, N y S.

5

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde, R^6 se selecciona entre hidrógeno y flúor.

10

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o R^1 y R^2 pueden formar un anillo hidrocarbonado C_3-C_7 saturado, parcialmente insaturado o insaturado que puede contener uno, dos o tres heteroátomos.

15

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido y heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido o R^1 y R^2 pueden formar un anillo hidrocarbonado C_3-C_7 saturado, parcialmente insaturado o insaturado que puede contener uno, dos o tres heteroátomos y R^6 se selecciona entre hidrógeno y flúor.

20

En otra realización más preferida, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido y arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido.

25

En una realización más preferida, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo y fenilo.

En una realización todavía más preferida, R^1 y R^2 son fenilo.

30

En otra una realización preferida, R^1 y R^2 forman un anillo hidrocarbonado C_3-C_7 saturado, parcialmente insaturado o insaturado que puede contener uno, dos o tres heteroátomos.

En una realización más preferida, R^1 y R^2 forman un anillo de pirrolidina, piperidina, 2,6-dimetilpiperidina, azepano, 1,2,4-triazol, 2-tioxotiazolidin-4-ona, oxazolidin-2-ona o morfolina.

- 5 En una realización todavía más preferida, R^1 y R^2 forman un anillo de piperidina o morfolina.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre
10 hidrógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, halógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-CN$, $-COOR^7$, $-OCOR^7$, $-CON(R^7)_2$, y $-NHCOR^7$.

En una realización aún más preferida, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente
15 entre hidrógeno, halógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, $-OR^7$ y $-N(R^7)_2$.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre
20 hidrógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, halógeno, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-CN$, $-COOR^7$, $-OCOR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-NHCOR^7$, y R^6 se selecciona entre hidrógeno y flúor.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) donde, R^6 se selecciona entre hidrógeno y flúor, R^1 y R^2 se
25 seleccionan independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo y fenilo, y R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, halógeno, $-OR^7$ y $-N(R^7)_2$.

30

En una realización más preferida, R^1 y R^2 son fenilo, y R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido y $-OR^7$.

En una realización aún más preferida, R^1 y R^2 son fenilo, y R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y $-OR^7$.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto
5 de fórmula general (I) donde, R^6 se selecciona entre hidrógeno y flúor, R^1 y R^2 forman un anillo de pirrolidina, piperidina, 2,6-dimetilpiperidina, azepano, 1,2,4-triazol, 2-tioxotiazolidin-4-ona, oxazolidin-2-ona o morfolina, y R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, halógeno, $-OR^7$ y $-N(R^7)_2$.

10

En una realización más preferida, R^1 y R^2 forman un anillo de piperidina o morfolina y, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido y $-OR^7$.

15 En una realización aún más preferida, R^1 y R^2 forman un anillo de piperidina o morfolina y, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y $-OR^7$.

En otras realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre el
20 siguiente grupo:

- (E/Z)-3-((4H-1,2,4-triazol-4-il)imino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Cloro-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
- 25 - (E/Z)-7-Cloro-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-3-((2-Oxoindolin-3-ilidene)amino)-2-tioxotiazolidin-4-ona
- (E/Z)-3-((2-Oxoindolin-3-ilidene)amino)oxazolidin-2-ona
- (E/Z)-3-(Pirrolidin-1-ilimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-3-(Morfolinoimino)indolin-2-ona (8)
- 30 - (E/Z)-5-Bromo-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-7-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (12)
- (E/Z)-3-(Piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (7)
- (E/Z)-3,3'-(2-(2-Oxoindolin-3-ilidene)hidrazina-1,1-diil)dipropanenitrilo
- (E/Z)-3-(Azepan-1-ilimino)indolin-2-ona

- (E/Z)-3-(2-(2,4-Dinitrofenil)-2-metilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-3-(2-Metil-2-fenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Cloro-3-(2-metil-2-fenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-3-((2,6-Dimetilpiperidin-1-il)imino)indolin-2-ona
- 5 - (E/Z)-3-(2-Fenil-2-propilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-3-(2,2-Difenilhidrazono)indolin-2-ona (6)
- (E/Z)-5-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (9)
- (E/Z)-3-(2,2-Dibencilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-7-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (10)
- 10 - (E/Z)-7-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (11)
- (E/Z)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (1)
- (E/Z)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (2)
- (E/Z)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (3)
- (E/Z)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (4)
- 15 - (E/Z)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (5)
- (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (13)
- (E/Z)-5-Metoxi-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (14)

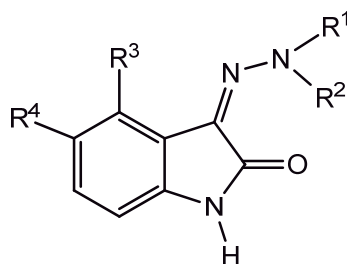
En otras realizaciones aún más preferidas, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre el siguiente grupo:

- (E/Z)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (1)
- (E/Z)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (2)
- (E/Z)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (3)
- 25 - (E/Z)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (4)
- (E/Z)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (5)
- (E/Z)-3-(2,2-Difenilhidrazono)indolin-2-ona (6)
- (E/Z)-3-(Piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (7)
- (E/Z)-3-(Morfolinoimino)indolin-2-ona (8)
- 30 - (E/Z)-5-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (9)
- (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (13)

Según la presente memoria, cualquiera de los compuestos definidos anteriormente, es decir, aquellos compuestos que responden a la fórmula general (I), pueden ser

igualmente referidos en esta memoria como “compuesto o compuestos de la invención”.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula
5 general (II),



Fórmula (II)

donde,

10 - R¹ y R² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido C₅-C₁₀ o R¹ y R² pueden formar un anillo hidrocarbonado C₃-C₇ saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que
15 puede contener uno, dos o tres heteroátomos;

15

- R³ es hidrógeno o flúor;

- R⁴ es halógeno;

20 con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

- (E/Z)-5-bromo-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-bromo-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
- 25 - (E/Z)-5-cloro-3-(2-metil-2-fenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-cloro-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona

25

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) donde, R⁴ se selecciona entre flúor y cloro.

30

En otra realización preferida, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido C_5-C_{10}

- 5 En una realización más preferida, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo y fenilo.

En una realización todavía más preferida, R^1 y R^2 son fenilo.

- 10 En otra realización preferida, R^1 y R^2 forman un anillo hidrocarbonado C_3-C_7 saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos.

- 15 En una realización más preferida, R^1 y R^2 forman un anillo de pirrolidina, piperidina, 2,6-dimetilpiperidina, azepano, 1,2,4-triazol, 2-tioxotiazolidin-4-ona, oxazolidin-2-ona o morfolina.

En una realización todavía más preferida, R^1 y R^2 forman un anillo de pirrolidina o morfolina.

- 20 En otras realizaciones preferidas, el compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:

- (E/Z)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (1)
- (E/Z)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (2)
- 25 - (E/Z)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (3)
- (E/Z)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (4)
- (E/Z)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (5)
- (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (13)

- 30 Hay que entender que la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmulas (I) y (II), es decir, todas las formas geométricas, tautómeras y ópticas, y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas). Cuando hay más centros quirales en los compuestos de fórmulas (I) y (II), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los posibles diastereómeros, incluidas sus mezclas. Las diferentes

formas isómeras pueden separarse o resolverse entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica, estereoselectiva o asimétrica. La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en las fórmulas (I) y (II) salvo en que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I .

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H o ^{14}C son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media in vivo o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto en algunos casos pueden ser preferidos. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmulas (I) y (II) se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los ejemplos de más abajo, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

El término "tautómero" o "forma tautomérica", tal y como se usa en la presente invención, se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles vía una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) que incluyen interconversiones

mediante la migración de un protón, como por ejemplo isomerizaciones ceto-enólicas o imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos electrones de enlace.

- 5 Los términos E (trans) y Z (cis) se usan en la presente invención de acuerdo con la nomenclatura del Chemical Abstracts.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, las sales mencionadas anteriormente serán sales fisiológicamente aceptables, pero pueden encontrar utilidad otras sales, por ejemplo en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sus sales fisiológicas aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ptoluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio, y las formadas a partir de ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, clorhídrico, sulfúrico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencian la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, un tumor) con relación a la especie original.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmulas (I) y (II) está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) o sus sales o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de

dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente, superiores al 70%, más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I) o (II), o de sus sales, solvatos o profármacos.

5

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (II), como descrito anteriormente y al menos un excipiente, adyuvante y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, se contempla que la composición farmacéutica contenga otro principio activo.

10

Las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II), sus isómeros, profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables, constituyen un aspecto adicional de la presente invención. Se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En adelante, dicha composición farmacéutica puede ser igualmente referida como "composición farmacéutica de la invención".

15

20

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra el principio activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente como vehículos agua o disoluciones acuosas de solución salina y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para las disoluciones inyectables. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin, 1995. Preferiblemente, los vehículos de la invención están aprobados por la agencia reguladora de un gobierno de estado o un gobierno federal, o están enumerados en la Farmacopea Estadounidense, en la Farmacopea Europea u otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

25

30

La cantidad de compuesto de la invención, sus isómeros, profármacos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, terapéuticamente eficaz que debe

administrarse (también referida en la presente descripción como cantidad terapéuticamente eficaz o efectiva), así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos, dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser empleados solos o junto con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición farmacéutica, o ser proporcionados como una composición farmacéutica separada, para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente. Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a los compuestos de fórmula (II) según se han definido previamente para la fabricación de un medicamento.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, son muy adecuados para inhibir la proteína quinasa con repeticiones ricas en leucina (LRRK2). En consecuencia, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención y/o tratamiento de patologías asociadas con la actividad de LRRK2, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de LRRK2 en mamíferos, incluyendo el hombre, que necesiten tal prevención y/o tratamiento.

Así, LRRK2 se encuentra relacionada con las enfermedades neurodegenerativas o lo que es lo mismo, las enfermedades neurodegenerativas están mediadas por la enzima LRRK2. Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas son, pero sin limitarse a, la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia asociada al HIV, demencia de los cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Pick, esquizofrenia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, parkinsonismo-demencia de Gaum, degeneración corticobasal, demencia pugilística y

trauma de cabeza, la apoplejía, síndrome de Down, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Niemann-Pick.

5 LRRK2 también se encuentra relacionada con las enfermedades inflamatorias o lo que es lo mismo, las enfermedades inflamatorias están mediadas por la enzima LRRK2. Ejemplos de enfermedades inflamatorias son, pero sin limitarse a, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide, aterosclerosis y vasculitis.

10 LRRK2 también se encuentra relacionada con las enfermedades autoinmunes, o lo que es lo mismo, las enfermedades autoinmunes están mediadas por la enzima LRRK2. Ejemplos de enfermedades autoinmunes son, pero sin limitarse a, la enfermedad de Crohn, el síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, colon irritable y la esclerosis múltiple.

15 Además, LRRK2 también se encuentra relacionada con los procesos de regeneración celular, o lo que es lo mismo, los procesos de regeneración celular están mediados por la enzima LRRK2, donde está implicada la diferenciación de las células madres del sistema nervioso, del sistema hematopoyético, del sistema óseo o del miocardio. Así,
20 los inhibidores de LRRK2 pueden utilizarse en medicina regenerativa del sistema nervioso central.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un
25 compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

En la presente invención, se entiende por enfermedad neurodegenerativa a la
30 enfermedad de Alzheimer, Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia asociada al HIV, demencia por los cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Pick, esquizofrenia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, parkinsonismo-demencia de Gaum, degeneración corticobasal, demencia pugilística y

trauma de cabeza, la apoplejía, síndrome de Down, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva y enfermedad de Niemann-Pick.

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del Parkinson y del Parkinson plus.

El Parkinson plus es un término que incluye un grupo de síndromes relacionados que tienen en común datos clínicos de la enfermedad de Parkinson, además de que cursan con otras manifestaciones clínicas por degeneración de otros sistemas neuronales, aquí se incluyen: la atrofia sistémica múltiple, la parálisis supranuclear progresiva, el complejo Parkinson-demencia-esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasoganglionar y a la enfermedad por cuerpos de Lewy.

Por otra parte, la enfermedad del Parkinson puede presentarse en diferentes formas, que incluyen, pero no limitadas a, la enfermedad de Parkinson esporádica, enfermedad de Parkinson familiar, enfermedad de Parkinson postencefálica y enfermedad de Parkinson autosómica recesiva de inicio temprano.

En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

En la presente invención, se entiende por enfermedad inflamatoria a enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), artritis reumatoide, aterosclerosis y vasculitis.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente o un isómero,

profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

En la presente invención, se entiende por enfermedad autoinmune a las enfermedades inflamatorias del intestino, como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y esclerosis múltiple.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto de fórmula (II) según se ha descrito anteriormente, o un isómero, profármaco, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que requiera de regeneración celular, especialmente, para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central que requiera de regeneración neuronal.

Según la presente descripción, la invención se refiere a un compuesto de la invención o a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) para su uso como medicamento y particularmente, como medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, autoinmunes o para promover procesos regenerativos

Además, según la presente descripción, el uso de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (II) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o para promover procesos regenerativos, puede ser obviamente entendido como un método de tratamiento de dicha enfermedad neurodegenerativa, inflamatoria o autoinmune o para promover procesos regenerativos, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto o composición farmacéutica de la invención. Dicho en otras palabras, la presente invención se refiere asimismo a un método de tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o para promover procesos regenerativos que comprende administrar a un sujeto el compuesto de la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva, o una

composición farmacéutica de la invención que comprenda el compuesto de la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Procedimiento general de síntesis de isatinas En un vial de microondas se adicionan el derivado de isatina correspondiente (1 eq.), el derivado de amina correspondiente (1 eq.) y MMT-K10 (para 1 mmol de isatina 20 mg de MMT-K10), en presencia o no de disolvente. La irradiación por microondas se realiza durante un tiempo y temperatura especificados en cada caso. A continuación, se adiciona acetato de etilo (50 mL) y se extrae con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 50 mL). El crudo se purifica mediante técnicas cromatográficas especificadas para cada caso. En el caso de que la amina se encuentre en forma de hidrocloreuro, se agita la amina (1 eq.), trietilamina (1 eq.) y tolueno (3 mL) durante una 1 h a temperatura ambiente, y se adiciona al crudo de reacción como en el caso de encontrarse la amina libre.

(E/Z)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (1): Reactivos: 5-fluoroisatina (250 mg, 1,5 mmol), hidrocloreuro de 2,2-difenilhidrazina (279,0 mg, 1,5 mmol), MMT-K10 (30 mg), trietilamina (153,0 mg, 1,5 mmol) y tolueno (5 mL). Condiciones de reacción: 1 h bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: columna cromatográfica empleando diclorometano como eluyente obteniendo un sólido marrón. Rendimiento: 138 mg, 27%, ratio E/Z: 96:4. P.f: 228 °C. Isómero E: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.65 (s, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.34 (m, 6H), 6.94 (ddd, J = 9.1, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 166.6, 157.37 (d, J = 234.0 Hz), 146.0, 139.9 (d, J = 1.5 Hz), 131.3, 130.3, 127.2, 123.9, 117.1 (d, J = 8.8 Hz), 116.8 (d, J = 23.7 Hz), 112.7 (d, J = 27.8

Hz), 111.1 (d, $J = 8.1$ Hz). MS (ESI+): m/z 332 [$M + 1$]. Análisis elemental ($C_{20}H_{14}FN_3O$) Calculado: C 72.50%, H 4.26%, N 12.68%. Hallado: C 72.79%, H 4.31%, N 12.85%.

- 5 **(*E/Z*)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (2)**: Reactivos: 5-cloroisatina (250 mg, 1,4 mmol), 1-aminopiperidina (137,0 mg, 1.4 mmol), MMT-K10 (27 mg) y tolueno (5 mL). Condiciones de reacción: 30 min bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: El producto final se obtuvo sin necesidad de purificación como un sólido amarillo. Rendimiento: 327 mg, 91%, ratio *E/Z*: 18:82. P.f: 193 °C. Isómero Z: 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.72 (s, 0.2H), 10.63 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 0.2H), 7.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.2H), 7.04 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.2H), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 4H), 3.30 – 3.25 (m, 0.8H), 1.73 – 1.54 (m, 7.2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 165.7, 159.1, 142.2, 137.5, 137.3, 130.4, 128.2, 126.1, 126.0, 125.8, 124.9, 121.4, 117.6, 117.5, 112.4, 111.0, 58.6, 56.8, 26.7, 25.7, 23.8. MS (ESI+): m/z 266 [$M + 3$], 264 [$M + 1$]. Análisis elemental ($C_{13}H_{14}ClN_3O$) Calculado: C 59.21%, H 5.35%, N 15.93%. Hallado: C 59.15%, H 5.48%, N 15.69%.

- 20 **(*E/Z*)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (3)**: Reactivos: 5-fluoroisatina (250 mg, 1,5 mmol), 1-aminopiperidina (152,0 mg, 1.5 mmol), MMT-K10 (30 mg) y tolueno (5 mL). Condiciones de reacción: 30 min bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: Columna cromatográfica empleando diclorometano/metanol (150:1) como eluyentes, obteniéndose un sólido amarillo. Rendimiento: 311.6 mg, 83%, ratio *E/Z*: 30:70. P.f: 169 °C. Isómero Z: 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.64 (s, 0.5H), 10.55 (s, 1H), 7.15 (ddd, $J = 9.4, 8.5, 2.6$ Hz, 0.5H), 7.01 (ddd, $J = 8.9, 6.7, 2.7$ Hz, 1.5H), 6.87 (m, 1.5H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 1.77 – 1.48 (m, 9H). ^{13}C -RMN (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ 166.0, 159.4, 158.6 (d, $J = 234.4$ Hz), 158.2 (d, $J = 235.8$ Hz), 139.9, 138.2, 135.0 (d, $J = 1.3$ Hz), 127.8 (d, $J = 8.8$ Hz), 122.4, 117.2 (d, $J = 23.5$ Hz), 116.8 (d, $J = 8.3$ Hz), 112.8 (d, $J = 24.0$ Hz), 112.4 (d, $J = 26.1$ Hz), 111.7, 110.3 (d, $J = 8.2$ Hz), 105.0 (d, $J = 25.4$ Hz), 58.5, 56.8, 26.6, 25.7, 23.9, 23.8. MS (ESI+): m/z 248 [$M + 1$]. Análisis elemental ($C_{13}H_{14}FN_3O$) Calculado: C 63.15%, H 5.71%, N 16.99%. Hallado: C 63.08%, H 5.74%, N 17.04%.

(E/Z)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (4): Reactivos: 5-cloroisatina (250 mg, 1,4 mmol), 4-aminomorfolina (141 mg, 1,4 mmol), MMT-K10 (27 mg) y tolueno (5 mL). Condiciones de reacción: 1 h bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: Columna cromatográfica empleando diclorometano/metanol (100:1) como eluyentes, obteniéndose un sólido amarillo. Rendimiento: 280,8 mg, 77%, ratio *E/Z*: 26:74. P.f: 192 °C. Isómero Z: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.84 (s, 0.4H), 10.79 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 0.4H), 7.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.4H), 7.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.4H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 4H), 3.80 (m, 5.6H), 3.29 (m, 1.6H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.3, 159.1, 143.0, 141.1, 138.1, 131.5, 127.3, 127.0, 126.3, 126.0, 125.8, 124.5, 118.3, 111.3, 117.1, 112.6, 66.6, 66.1, 57.7, 56.0. MS (ESI+): *m/z* 268 [*M* + 3], 266 [*M* + 1]. Análisis elemental (C₁₂H₁₂ClN₃O) Calculado: C 54.25%, H 4.55%, N 15.82%. Hallado: C 54.27%, H 4.60%, N 15.79%.

(E/Z)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (5): Reactivos: 5-fluoroisatina (250 mg, 1,5 mmol), 4-aminomorfolina (155 mg, 1,5 mmol), MMT-K10 (30 mg) y tolueno (5 mL). Condiciones de reacción: 30 min bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: Columna cromatográfica empleando diclorometano/metanol (100:1) como eluyentes, obteniéndose un sólido amarillo. Rendimiento: 149,2 mg, 40%, ratio *E/Z*: 30:70. P.f: 191 °C. Isómero Z: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.70 (s, 0.4H), 10.66 (s, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 9.5, 8.5, 2.6 Hz, 0.4H), 7.10 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 0.4H), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 9.8, 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 0.4H), 6.76 – 6.70 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 4H), 3.82 – 3.77 (m, 1.6H), 3.77 – 3.71 (m, 4H), 3.27 – 3.21 (m, 1.6H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.6, 159.4, 158.7 (d, *J* = 235.1 Hz), 158.2 (d, *J* = 236.8 Hz), 141.9 (d, *J* = 2.5 Hz), 140.6 (d, *J* = 1.6 Hz), 135.8 (d, *J* = 1.1 Hz), 126.9 (d, *J* = 9.0 Hz), 125.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 118.4 (d, *J* = 23.6 Hz), 116.3 (d, *J* = 8.6 Hz), 113.9 (d, *J* = 24.0 Hz), 113.5 (d, *J* = 25.8 Hz), 112.0 (d, *J* = 8.1 Hz), 110.7 (d, *J* = 8.4 Hz), 105.7 (d, *J* = 25.2 Hz), 66.6, 66.1, 57.6, 56.0. MS (ESI+): *m/z* 250 [*M* + 1]. Análisis elemental (C₁₂H₁₂FN₃O₂) Calculado: C 57.83%, H 4.85%, N 16.86%. Hallado: C 57.58%, H 4.90%, N 16.91%.

(E/Z)-3-(2,2-Difenilhidrazono)indolin-2-ona (6): Reactivos: isatina (250 mg, 1.7 mmol), hidrocloreuro de 2,2-difenilhidrazona (220,7 mg, 1,7 mmol), MMT-K10 (34 mg), trietilamina (171,9 mg, 1,7 mmol) y tolueno (3 mL). Condiciones de reacción: 6 min

bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: IsoleraOne empleando agua/acetonitrilo (7:3) para obtener un sólido verde-amarillo. Rendimiento: 394.8 mg, 74%, ratio *E/Z*: 95:5. P.f: 246 - 248 °C. Isómero E: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.64 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 6H), 7.07 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.40 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.5, 157.5, 146.3, 143.9, 131.0, 130.2, 126.7, 125.8, 123.6, 121.3, 116.4, 110.6. MS (ESI+): *m/z* 314 [M + 1]. Análisis elemental (C₂₀H₁₅N₃O) Calculado: C 76.66%, H 4.82%, N 13.41%. Hallado: C 76.84%, H 5.09%, N 13.17%.

- 10 **(*E/Z*)-3-(Piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (7)**: Reactivos: isatina (250 mg, 1.7 mmol), 1-aminopiperidina (170,2 mg, 1,7 mmol), MMT-K10 (34 mg). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: IsoleraOne empleando agua/acetonitrilo (4:1) para obtener un sólido naranja. Rendimiento: 335,0 mg, 86%, ratio *E/Z*: 46:54. P.f: 142 °C (lit. 141 – 142 °C). Isómero Z: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.64 (s, 0.8H), 10.55 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1.8H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1.8H), 6.94 – 6.85 (m, 1.8H), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 4H), 3.22 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.90 – 1.47 (m, 12H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.1, 158.4, 143.3, 140.2, 138.5, 130.9, 126.5, 126.7, 125.4, 121.8, 120.9, 117.8, 115.6, 110.3, 109.0, 57.5, 55.9, 25.8, 24.923.3, 23.2. MS (ESI+): *m/z* 230 [M + 1]. Análisis elemental (C₁₃H₁₅N₃O) Calculado: C 68.10%, H 6.59%, N 18.33%. Hallado: C 68.12%, H 6.61%, N 18.20%.

- 25 **(*E/Z*)-3-(Morfolinoimino)indolin-2-ona (8)**: Reactivos: isatina (250 mg, 1,7 mmol), 1-aminomorfolina (173,6 mg, 1,7 mmol), MMT-K10 (34 mg). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: IsoleraOne empleando agua/acetonitrilo (4:1) para obtener un sólido naranja. Rendimiento: 354.5 mg, 59%, ratio *E/Z*: 88:12. P.f: 184 - 186 °C (lit. 186 – 188 °C). Isómero Z: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.71 (s, 1.5H), 7.41 – 7.37 (m, 0.5H), 7.37 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 0.5H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 0.5H), 6.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80 – 6.77 (m, 0.5H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.20 (m, 4H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.8, 158.4, 143.9, 143.3, 140.3, 139.4, 131.8, 127.7, 126.3, 124.3, 122.0, 121.2, 118.5, 115.1, 110.5, 109.4, 65.8, 65.4, 55.0, 56.6. MS (ESI+): *m/z* 232 [M + 1]. Análisis elemental (C₁₂H₁₃N₃O₂) Calculado: C 62.30%, H 5.67%, N 18.17%. Hallado: C 62.11%, H 5.83%, N 18.05%.

(E/Z)-5-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (9): Reactivos: 5-cloroisatina (250 mg, 1,4 mmol), hidrocloreuro de 2,2-difenilhidrazina (254,0 mg, 1,4 mmol), MMT-K10 (27 mg), trietilamina (139,0 mg, 1,4 mmol) y tolueno (6 mL). Condiciones de reaccón: 30 min bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: IsoleraOne empleando agua/acetonitrilo (7:3) para obtener un sólido amarillo. Rendimiento: 284.1 mg, 59%, ratio *E/Z*: 85:15. P.f: 305 °C (lit. 305 – 306 °C). Isómero E: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.75 (s, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.35 (m, 6H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.3, 145.8, 142.2, 130.3, 129.8, 129.6, 127.3, 125.3, 125.3, 124.0, 117.7, 111.7. MS (ESI+): *m/z* 350 [*M* + 3], 348 [*M* + 1]. Análisis elemental (C₂₀H₁₄ClN₃O) Calculado: C 69.07%, H 4.06%, N 12.08%. Hallado: C 68.78%, H 3.95%, N 11.88%.

(E/Z)-7-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (10): Reactivos: 7-cloroisatina (250 mg, 1,4 mmol), hidrocloreuro de 2,2-difenilhidrazina (254,0 mg, 1,4 mmol), MMT-K10 (27 mg), trietilamina (139,0 mg, 1,4 mmol) y tolueno (2 mL). Condiciones de reaccón: 1 h bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: IsoleraOne empleando agua/acetonitrilo (4:1) como eluyentes obteniendo un sólido amarillo. Rendimiento: 344 mg, 72%, ratio *E/Z*: 92:8. P.f: 208 °C. Isómero E: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.32 (m, 6H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.5, 145.9, 141.0, 131.9, 130.3, 129.8, 127.1, 124.0, 123.8, 122.8, 122.2, 118.3. MS (ESI+): *m/z* 348 [*M* + 1], 350 [*M* + 3]. Análisis elemental (C₂₀H₁₄ClN₃O) Calculado: C 69.07%, H 4.06%, N 12.08%. Hallado: C 69.23%, H 4.15%, N 12.05%.

25

(E/Z)-7-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona (11): Reactivos: 7-cloroisatina (250 mg, 1,4 mmol), 1-aminopiperidina (137 mg, 1,4 mmol), MMT-K10 (27 mg) y tolueno (5 mL). Condiciones de reaccón: 30 min bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: Columna cromatográfica empleando diclorometano/metanol (100:1) como eluyentes, obteniéndose un sólido amarillo. Rendimiento: 171.6 mg, 47%, ratio *E/Z*: 25:75. P.f: 151 °C. Isómero Z: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.02 (s, 0.3H), 10.93 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 0.3H), 7.19 (ddd, *J* = 7.6, 4.5, 1.0 Hz, 1.3H), 7.09 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 0.3H), 6.88 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 0.5 Hz, 1H), 4.82 – 3.77 (m, 4H), 3.31 – 3.25 (m, 1.2H), 1.75 – 1.53 (m, 7.8H). ¹³C-RMN (100 MHz,

DMSO- d_6): δ 165.9, 159.0, 140.8, 137.3, 135.9, 130.5, 128.1, 126.2, 124.1, 123.5, 122.6, 122.1, 118.1, 115.2, 116.7, 114.0, 58.6, 56.8, 26.7, 25.7, 23.9, 23.7. MS (ESI+): m/z 266 [M + 3], 264 [M + 1]. Análisis elemental ($C_{13}H_{14}ClN_3O$) Calculado: C 59.21%, H 5.35%, N 15.93%. Hallado: C 59.31%, H 5.60%, N 16.02%.

5

(*E/Z*)-7-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (12): Reactivos: 7-cloroisatina (250 mg, 1,4 mmol), 4-aminomorfolina (141 mg, 1,4 mmol), MMT-K10 (27 mg) y tolueno (5 mL). Condiciones de reacción: 1 h bajo irradiación microondas a 100 °C. Purificación: Columna cromatográfica empleando diclorometano/metanol (100:1) como eluyentes, obteniéndose un sólido amarillo. Rendimiento: 204.6 mg, 56%, ratio *E/Z*: 26:74. P.f: 177 °C (lit. 180 – 181 °C). Isómero *Z*: 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 0.3H), 11.06 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 0.3H), 7.30 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 0.3H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 0.3H), 6.97 – 6.84 (m, 1H), 4.00 – 3.98 (m, 4H), 3.84 – 3.71 (m, 5.2H), 3.28 – 3.21 (m, 1.2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 165.5, 159.1, 141.6, 141.3, 136.8, 131.6, 127.3, 125.3, 125.2, 123.8, 122.9, 117.6, 117.4, 115.4, 114.3, 66.6, 66.2, 57.7, 55.9. MS (ESI+): m/z 268 [M + 3], 266 [M + 1]. Análisis elemental ($C_{12}H_{12}ClN_3O_2$) Calculado: C 54.25%, H 4.55%, N 15.82%. Hallado: C 54.30%, H 4.37%, N 16.02%.

(*E/Z*)-5-Bromo-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona (13): Reactivos: 5-bromoisatina (500 mg, 2,2 mmol), hidrocloreuro de 2,2-difenilhidrazina (485,5 mg, 2.2 mmol), MMT-K10 (44 mg), trietilamina (222,6 mg, 2,2 mmol) y tolueno (5 mL). Condiciones de reacción: 10 min bajo irradiación microondas a 110 °C. Purificación: Columna cromatográfica empleando diclorometano/metanol (10:1) como eluyentes, obteniéndose un sólido amarillo. Rendimiento: 360 mg, 42%, ratio *E/Z*: 89:11. 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 0.13H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.41 – 7.29 (m, 6H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 0.13H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6): δ 165.9, 145.5, 142.3, 132.4, 130.1, 129.9, 129.6, 127.8, 127.8, 127.1, 123.7, 122.6, 117.9, 113.0, 112.0. MS (ESI+): m/z 394 [M + 2], 392 [M]. Análisis elemental ($C_{20}H_{14}BrN_3O$) Calculado: C 61.24%, H 3.60%, N 10.71%. Hallado: C 60.98%, H 3.49%, N 10.79%

(*E/Z*)-5-Metoxi-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona (14): Reactivos: 5-metoxiisatina (350 mg, 2,0 mmol), 4-aminomorfolina (202,1 mg, 2,0 mmol), MMT-K10 (39,6 mg) y tolueno

(5 mL). Condiciones de reacción: 40 min bajo irradiación microondas a 110 °C, obteniéndose directamente el producto puro como un sólido naranja. Rendimiento: 167 mg, 32%, ratio *E/Z*: 67:33. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 0.5H), 10.48 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 0.5H), 6.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 5 6.78 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 0.5H), 6.71 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 0.5H), 6.69 – 6.66 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 6.1, 3.7 Hz, 4H), 3.82 – 3.77 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 5.7, 4.0 Hz, 4H), 3.71 (d, *J* = 0.8 Hz, 1.5H), 3.68 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.20 – 3.12 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.5, 159.3, 155.3, 155.2, 144.7, 138.3, 133.9, 128.3, 126.0, 117.9, 116.2, 114.5, 112.7, 111.8, 110.7, 104.5, 66.5, 66.1, 57.3, 56.2, 56.1, 55.6. MS (ESI+): 10 m/z 262 [M + 1]. Análisis elemental (C₁₃H₁₅N₃O₃) Calculado: C 59.76%, H 5.79%, N 16.08%. Hallado: C 59.48%, H 5.55%, N 15.93%.

Ejemplo 2: Medida de la inhibición de LRRK2 de los compuestos de la invención.

Los ensayos de inhibición enzimática se realizaron utilizando la metodología Adapta[®], 15 que se basa en un procedimiento homogéneo y fluorescente para la detección de ADP.

Tabla 1. Concentración inhibitoria de los compuestos de la invención.

No.	Nombre químico de los compuestos	% inh @ 10 μM	CI ₅₀ μM
1	(<i>E/Z</i>)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona	97	23,4
2	(<i>E/Z</i>)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona	91	0,28
3	(<i>E/Z</i>)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona	77	1,5
4	(<i>E/Z</i>)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona	78	1,2
5	(<i>E/Z</i>)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona	66	3,65
6	(<i>E/Z</i>)-3-(2,2-Difenilhidrazono)indolin-2-ona	96	0,11
7	(<i>E/Z</i>)-3-(Piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona	79	1,24
8	(<i>E/Z</i>)-3-(Morfolinoimino)indolin-2-ona	74	1,70
9	(<i>E,Z</i>)-5-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona	96	5,08

Ejemplo 3: Permeabilidad en el sistema nervioso central (SNC) empleando membranas artificiales paralelas (PAMPA) de los compuestos de la invención.

La predicción de la permeabilidad de los diversos compuestos sobre el sistema nervioso central (SNC), paso de la barrera hematoencefálica, fue determinada empleando la metodología de membranas artificiales paralelas (PAMPA) [Di, L.; Kerns, E. H.; Fan, K.; McConnell, O. J.; Carter, G. T. "*High throughput artificial membrane permeability assay for blood-brain barrier*" *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38 (3), 223-232]. Con el fin de filtrar las muestras se emplearon los filtros de membrana PDVF (30 mm de diámetro, tamaño del poro 0,45 μm). Se seleccionaron diez compuestos de referencia, cuyo paso de barrera hematoencefálica es conocido y público, con el fin de validar el experimento. Se tomaron distintas cantidades de los mismos 3-5 mg de cafeína, enoxacino, hidrocortisona, desipramina, ofloxacino, piroxicam y testosterona, 12 mg de promazina, y 25 mg de verapamilo y atenolol, los cuales fueron disueltos en etanol (1000 mL). Se tomaron 100 mL de estas disoluciones y se añadieron 1400 mL de etanol y 3500 mL de PBS (pH=7,4), con el fin de alcanzar una concentración final de etanol del 30% en la disolución. Se filtraron las disoluciones. Posteriormente, se añadieron 180 μL de una disolución de PBS/etanol (70/30) a cada pocillo de la placa aceptora. La placa donadora fue impregnada con 4 mL de una disolución del lípido de cerebro porcino disuelto en dodecano (20 mg mL⁻¹). Una vez transcurridos 5 min, se añadieron 180 μL de disolución de cada compuesto sobre esta placa. De los compuestos a evaluar su penetración en el sistema nervioso central, se tomaron entre 1-2 mg y se disolvieron en 1500 mL de etanol y 3500 mL de PBS (pH=7.4), se filtraron y se añadieron a la placa donadora de 96 pocillos. A continuación la placa donadora se puso sobre la aceptora formando una especie de "sandwich" y se dejaron incubando durante 2h y 30 min a 25 °C. Los compuestos, por transporte pasivo, irán pasando de la placa donadora a través del lípido de cerebro porcino a la placa aceptora. Transcurridas las 2h y 30 min, se retira cuidadosamente la placa donadora. La concentración y absorbancia, tanto de los compuestos comerciales como de los derivados sintetizados que se evaluaron en las placasceptoras y donadoras fueron determinadas empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada a distintas longitudes de onda (de 3 a 5), en 3 pocillos y en 2 experimentos independientes como mínimo. Los resultados son la media de las medidas $\pm$ desviación estándar de los distintos experimentos realizados. En relación a los

compuestos comerciales de referencia utilizados en cada experimento con el fin de validar el método, se encontró una buena correlación entre los valores de permeabilidad (Pe) experimentales y los descritos, $Pe \text{ (exp)} = 1.1512 \text{ (bibl)} - 0,8973$ ($R^2 = 0,977$). A partir de esta ecuación y siguiendo el patrón descrito en la bibliografía para la predicción de permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los compuestos se pueden clasificar como permeables al sistema nervioso central (SNC) cuando presentan una permeabilidad $> 3.71 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$. Se evaluaron todos los compuestos que presentaron un % de inhibición frente a LRRK2 $> 60\%$. Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 2, donde puede verse como todos los compuestos evaluados son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

Tabla 2. Permeabilidad ($Pe \text{ } 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$) en el experimento PAMPA-Barrera hematoencefálica para 10 compuestos comerciales, empleados para el experimento, y distintos compuestos de la invención con su correspondiente predicción de penetración en el sistema nervioso central (SNC).

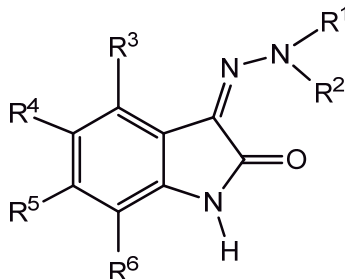
Compuesto	$Pe(\text{bibl.})$ (10^{-6} cm/s) ^a	$Pe(\text{exp.})$ (10^{-6} cm/s) ^b	Predicción BHE
Atenolol	0,8	$0,5 \pm 0,4$	
Cafeína	1,3	$1,1 \pm 0,5$	
Desipramina	12	$12,9 \pm 1,2$	
Enoxacino	0,9	$0,2 \pm 0,1$	
Hidrocortisona	1,9	$0,6 \pm 0,3$	
Ofloxacino	0,8	$0,4 \pm 0,1$	
Piroxicam	2,5	$0,3 \pm 0,1$	
Promazina	8,8	$8,5 \pm 1,5$	
Testosterona	17	$16,4 \pm 0,2$	
Verapamilo	16	$17,3 \pm 2,2$	
(2)		$29,4 \pm 1,6$	SNC+
(3)		$16,5 \pm 1,2$	SNC+
(4)		$12,3 \pm 0,3$	SNC+
(5)		$8,4 \pm 0,3$	SNC+
(6)		$9,8 \pm 1,0$	SNC+

(7)		$15,3 \pm 0,9$	SNC+
(8)		$5,7 \pm 1,4$	SNC+

^aDi et al, 2003. ^bMedia de datos $\pm$ desviación estándar, de al menos 2 experimentos independientes.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



5

Fórmula (I)

o una sal, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo donde,

- 10 - R¹ y R² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido o R¹ y R² forman un anillo hidrocarbonado C₃-C₇ saturado, parcialmente insaturado o

15 insaturado que opcionalmente contiene uno, dos o tres heteroátomos;

 - R³ se selecciona entre hidrógeno y flúor;

 - R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂

20 opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, halógeno, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -CN, -COR⁷, -COOR⁷, -OCOR⁷, -CON(R⁷)₂, -NHCOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂NHR⁷ y -NO₂;

 25 - R⁶ se selecciona entre hidrógeno y halógeno;

 - R⁷ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, -alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido,

cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido;

5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno o desorden mediada por la enzima LRRK2.

2. Uso según la reivindicación 1, donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno y flúor.

10 3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido.

15 4. Uso según la reivindicación 3, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo y fenilo.

5. Uso según la reivindicación 4, donde R¹ y R² son fenilo.

20 6. Uso según la reivindicación 1 ó 2, donde R¹ y R² forman un anillo hidrocarbonado C₃-C₇ saturado, parcialmente insaturado o insaturado que puede contener uno, dos o tres heteroátomos.

25 7. Uso según la reivindicación 6, donde R¹ y R² forman un anillo de pirrolidina, piperidina, 2,6-dimetilpiperidina, azepano, 1,2,4-triazol, 2-tioxotiazolidin-4-ona, oxazolidin-2-ona o morfolina.

8. Uso según la reivindicación 7, donde R¹ y R² forman un anillo de piperidina o de morfolina.

30 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido, halógeno, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -CN, -COOR⁷, -OCOR⁷, -CON(R⁷)₂, y -NHCOR⁷.

10. Uso según la reivindicación 9, donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, arilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, $-OR^7$ y $-N(R^7)_2$.
- 5 11. Uso según la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:
- (E/Z)-3-((4H-1,2,4-triazol-4-il)imino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
 - 10 - (E/Z)-5-Cloro-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-7-Cloro-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3-((2-Oxoindolin-3-ilidene)amino)-2-tioxotiazolidin-4-ona
 - (E/Z)-3-((2-Oxoindolin-3-ilidene)amino)oxazolidin-2-ona
 - (E/Z)-3-(Pirrolidin-1-ilimino)indolin-2-ona
 - 15 - (E/Z)-3-(Morfolinoimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Bromo-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-7-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3-(Piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3,3'-(2-(2-Oxoindolin-3-ilidene)hidrazina-1,1-diil)dipropanonitrilo
 - 20 - (E/Z)-3-(Azepan-1-ilimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3-(2-(2,4-Dinitrofenil)-2-metilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3-(2-Metil-2-fenilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Cloro-3-(2-metil-2-fenilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3-((2,6-Dimetilpiperidin-1-il)imino)indolin-2-ona
 - 25 - (E/Z)-3-(2-Fenil-2-propilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3-(2,2-Difenilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-3-(2,2-Dibencilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-7-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
 - 30 - (E/Z)-7-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
 - (E/Z)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona

- (E/Z)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Metoxi-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Uso según la reivindicación 11 donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

- (E/Z)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
- 10 - (E/Z)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-3-(2,2-Difenilhidrazono)indolin-2-ona
- 15 - (E/Z)-3-(Piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-3-(Morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona

20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la enfermedad mediada por la enzima LRRK-2 es una enfermedad neurodegenerativa.

25 14. Uso según la reivindicación 13, donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre el Parkinson y el Parkinson plus.

15. Uso según la reivindicación 13, donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre el Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica.

30

16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la enfermedad mediada por la enzima LRRK-2 es una enfermedad inflamatoria.

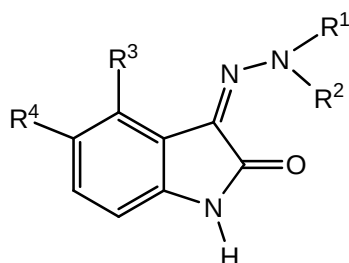
17. Uso según la reivindicación 16, donde la enfermedad inflamatoria se selecciona entre la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, aterosclerosis y vasculitis.

5 18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la enfermedad mediada por la enzima LRRK-2 es una enfermedad autoinmune.

19. Uso según la reivindicación 18, donde la enfermedad autoinmune se selecciona entre la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y esclerosis múltiple.

10

20. Compuesto de fórmula (II):



Fórmula (II)

15 o una sal, un isómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo donde,

- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₅-C₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido C₅-C₁₀ o R¹ y R² forman un anillo
20 hidrocarbonado C₃-C₇ que opcionalmente puede contener uno, dos o tres heteroátomos ;

- R³ es hidrógeno o flúor;

25 - R⁴ es halógeno;

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

- (E/Z)-5-bromo-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
30 - (E/Z)-5-bromo-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona

- (E/Z)-5-cloro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-cloro-3-(2-metil-2-fenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-cloro-3-(2,2-dimetilhidrazono)indolin-2-ona

5 21. Un compuesto según la reivindicación 20, donde R⁴ se selecciona entre flúor y cloro.

22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21, donde R¹ y R² forman un anillo hidrocarbonado C₃-C₇ saturado, parcialmente insaturado o insaturado
10 que opcionalmente puede contener uno, dos o tres heteroátomos.

23. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 - (E/Z)-5-Fluoro-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Cloro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Fluoro-3-(piperidin-1-ilimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Cloro-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- (E/Z)-5-Fluor-3-(morfolinoimino)indolin-2-ona
- 20 - (E/Z)-5-Bromo-3-(2,2-difenilhidrazono)indolin-2-ona

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos, un adyuvante, vehículo o excipiente
25 farmacéuticamente aceptable.

25. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 para la fabricación de un medicamento.

30