(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 435**

(21) Número de solicitud: 200930936

(51) Int. Cl.:

C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07C 211/27 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **30.10.2009**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2011**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **06.06.2011**

(71) Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** **(Titular al 70 %)**
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad Autónoma de Madrid **(Titular al 30 %)**

(72) Inventor/es: **García García, Antonio;**
López Iglesias, Beatriz;
García López, Manuela;
Rodríguez Franco, María Isabel;
Conde Ruzafa, Santiago;
Villarroya Sánchez, Mercedes y
Pérez Martín, Concepción

(74) Agente: **Pons Ariño, Ángel**

(54) Título: **Derivados de bis(aralquil)amino y sistemas [6+5]-heteroaromáticos y su uso en el tratamiento de patologías neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer.**

(57) Resumen:
Derivados de bis(aralquil)amino y sistemas [6+5]-heteroaromáticos y su uso en el tratamiento de patologías neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer.
La presente invención, que se incluye en el campo de la investigación e industria farmacéutica, se refiere a compuestos químicos derivados de bis(aralquil)amino y [6+5] heteroarilo, a los procedimientos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes cognitivos.
En particular, trata sobre compuestos y composiciones que protegen las neuronas del estrés oxidativo mitocondrial, que capturan especies radicálicas de oxígeno (ROS), que incrementan los niveles del neurotransmisor acetilcolina y que detienen la neurodegeneración relacionada con la disfunción del péptido β-amiloide. Estas propiedades farmacológicas son útiles para el tratamiento de patologías neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 360 435 A1

DESCRIPCIÓN

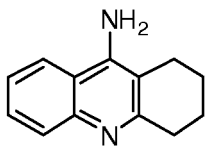
Derivados de bis(aralquil)amino y sistemas [6+5]-heteroaromáticos y su uso en el tratamiento de patologías neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención, que se incluye en el campo de la investigación e industria farmacéutica, se refiere a compuestos químicos derivados de bis(aralquil)amino y [6+5]heteroarilo, a los procedimientos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes cognitivos. En particular, trata sobre compuestos y composiciones que protegen las neuronas del estrés oxidativo mitocondrial, que capturan especies radicálicas de oxígeno (ROS), que incrementan los niveles del neurotransmisor acetilcolina y que detienen la neurodegeneración relacionada con la disfunción del péptido β-amiloide. Estas propiedades farmacológicas son útiles para el tratamiento de patologías neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer.

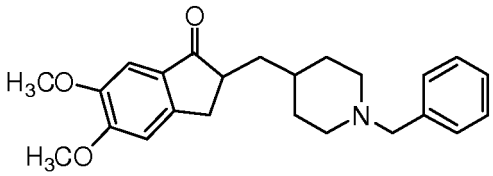
Estado de la técnica anterior

La enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia más común en personas de edad avanzada, es una patología neurodegenerativa compleja del sistema nervioso central, caracterizada por una pérdida progresiva de las capacidades intelectuales (memoria, lenguaje y razonamiento) y por trastornos psiquiátricos (apatía, ansiedad, depresión, agresividad). Aunque no se conoce completamente su etiología, existen varias características de la enfermedad que juegan un papel importante en esta patología, como las placas seniles (depósitos de β-amiloide derivados del metabolismo anómalo de la proteína precursora del amiloide), los ovillos neurofibrilares (compuestos por proteína tau anormalmente hiperfosforilada), los daños oxidativos en diversas estructuras celulares y bajos niveles del neurotransmisor acetilcolina.

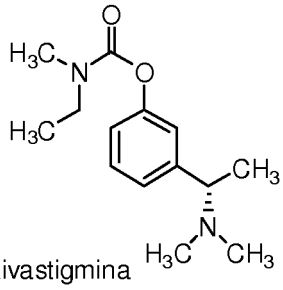
Los tratamientos actuales son fundamentalmente sintomáticos. En las últimas décadas, la aproximación colinérgica ha puesto cuatro fármacos en el mercado para el tratamiento de la enfermedad: los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina, que aumentan la neurotransmisión en las sinapsis colinérgicas del cerebro, paliando las deficiencias cognitivas (Villarroya, M. *et al., Expert Opin. Investig. Drugs* 2007, *16*, 1987-1998). Hasta el momento, el único fármaco aprobado de naturaleza no colinérgica es la memantina, un antagonista del receptor de *N*-metil-D-aspartato, que aumenta la memoria y las habilidades intelectuales mediante la modulación del sistema glutamatérgico (Parsons, C. G. *et al., Neuropharmacology* 2007, *53*, 699-723). A continuación se muestran los fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer:



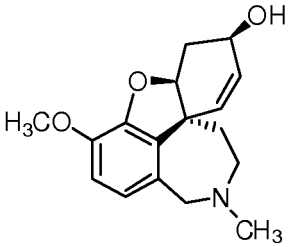
Tacrina



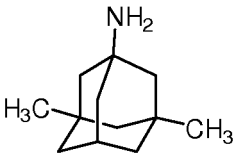
Donepezilo



Rivastigmina



Galantamina



Memantina

La enzima AChE presenta dos sitios importantes: el centro activo catalítico (CAS) donde se produce la hidrólisis de la acetilcolina y que se encuentra en el fondo de una garganta estrecha, y el sitio aniónico periférico (PAS) localizado en la entrada de la garganta catalítica.

Además de su función en la transmisión colinérgica, la AChE tiene otras funciones relacionadas con la diferenciación neuronal, la adhesión celular y la agregación del péptido amiloide. Diferentes estudios bioquímicos han puesto de manifiesto que la AChE favorece la formación de agregados de β-amiloide (Aβ), estableciendo complejos AChE-Aβ

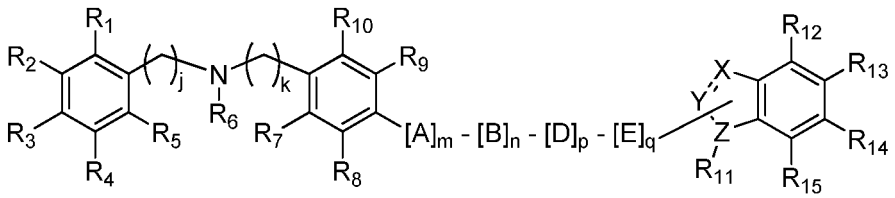
que son más tóxicos que el propio Aβ aislado. Puesto que el punto de adhesión entre la enzima y el péptido se localiza en el PAS, los inhibidores duales de AChE, capaces de interaccionar simultáneamente con los sitios CAS y PAS, son de gran interés en la EA puesto que pueden paliar las deficiencias cognitivas y detener la neurotoxicidad relacionada con el Aβ (de Ferrari, G. V. *et al., Biochemistry* 2001, *40*, 10447-10457). En los últimos años, se han descrito diferentes familias de inhibidores duales de AChE (por ejemplo, Fernández-Bachiller, M. I. *et al., ChemMedChem* 2009, *4*, 828-841; Muñoz-Torrero, D., *Curr. Med. Chem*. 2008, 15, 2433-2455).

Por otra parte, el sistema antioxidante endógeno disminuye con la edad y existen evidencias claras de la implicación del estrés oxidativo en el inicio y progresión de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA (Nunomura, A. *et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2006, *65*, 631-641). Concretamente, en la EA estudios recientes han demostrado que el daño oxidativo es un hecho que precede a la aparición de otras lesiones características de la enfermedad, como las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (Gu, F. *et al., Neurosci. Lett*. 2008, *440*, 44-48; Moreira, P. I. *et al., CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2008, *7*, 3-10; Goldsbury, C. *et al., Aging Cell* 2008, *7*, 771-775). Por lo tanto, los productos capaces de proteger a las neuronas frente al estrés oxidativo son beneficiosos, tanto para la prevención como para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer EA (Zhang, H. Y. *et al., Drug Discov. Today* 2006, *11*, 749-754).

La melatonina es una sustancia endógena, con una estructura [6+5]-heteroaromática, que es segregada por la glándula pineal y cuyos niveles disminuyen drásticamente en los pacientes afectados por la EA. La melatonina posee una potente acción antioxidante, capturando una gran variedad de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además estimula la biosíntesis de otras enzimas endógenas antioxidantes, mejora el metabolismo mitocondrial, reduce la hiperfosforilación de tau y tiene acciones neuroprotectoras frente al Aβ (Pandi-Perumal, S. R. *et al., FEBS J*. 2006, *273*, 2813-2838; Reiter, R. J. *et al., Adv. Med. Sci*. 2007, *52*, 11-28; Tomás-Zapico, C. *et al., J. Pineal Res*. 2005, *39*, 99-104).

Descripción breve de la invención

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



Fórmula (I)

donde

R_1 a R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (sustituido o no-sustituido), cicloalquilo (sustituido o no-sustituido), alcoxilo (sustituido o no-sustituido), alquenilo (sustituido o no-sustituido), arilo (sustituido o no-sustituido), heteroarilo (sustituido o no-sustituido), COR_a, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $C{=}NR_a$, CN, OR_a, $OC(O)R_a$, $S(O)_r$-R_a, NR_aR_b, $NR_aC(O)R_b$, NO_2, $N{=}CR_aR_b$ o halógeno;

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (sustituido o no-sustituido), cicloalquilo (sustituido o no-sustituido), alcoxilo (sustituido o no-sustituido), alquenilo (sustituido o no-sustituido), arilo (sustituido o no-sustituido), heteroarilo (sustituido o no-sustituido), o halógeno, con la condición de que no son halógenos cuando están unidos a un N.

r se selecciona entre 0, 1 ó 2.

j y k son números que se seleccionan independientemente entre 1 y 8.

A, B, D y E se seleccionan independientemente entre CR_aR_b, $CR_a{=}CR_b$, CO, O, S, o NR_a; donde R_a y R_b se definen como anteriormente;

m, n, p, y q son números que se seleccionan independientemente de un valor entre 0 y 10, con la condición de que su suma sea al menos cuatro, $m+n+p+q \geq 4$

X e Y se seleccionan independientemente entre CH o N; Z se selecciona entre CH, O, S o N, con la condición de que al menos uno de X, Y o Z es un heteroátomo;

cuando Z es C o N, entonces R_{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o ariloxi sustituido o no sustituido; cuando Z es O o S, entonces R_{11} no existe.

el espaciador $[A]_m$-$[B]_n$-$[D]_p$-$[E]_q$ es adecuado como sustituyente en X o Y cuando X o Y son C, los cuales son C en lugar de CH.

o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un pro-fármaco o un solvato del mismo.

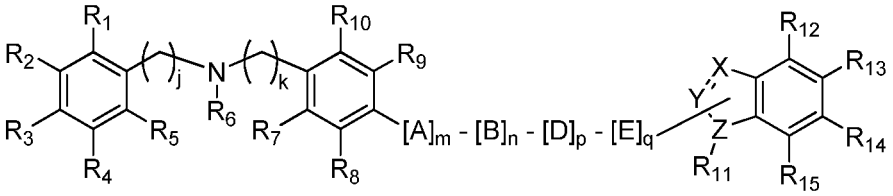
La presente invención se refiere también al uso de los compuestos anteriormente definidos de fórmula general I en la fabricación de un medicamento o de una composición farmacéutica con propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y colinérgicas, preferiblemente para el tratamiento de trastornos cognitivos como la demencia senil, la demencia vascular, el deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención, y/o de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, patologías priónicas (p.e. enfermedad de Creutzfeld-Jacob), la enfermedad de Parkinson, amiloidosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica y dolencias relacionadas.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han diseñado nuevos productos multifuncionales derivados de bis(aralquil) amino-[6+5] heteroarilo que combinan propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y colinérgicas en una molécula de bajo peso molecular. Son potentes neuroprotectores frente al estrés oxidativo mitocondrial, son capaces de capturar especies reactivas de oxígeno (ROS) y de aumentar los niveles del neurotransmisor acetilcolina mediante su unión con el CAS de la AChE. Además, estos productos se unen al PAS de la AChE inhibiendo la agregación del Aβ mediada por la AChE. Además, no son tóxicos y atravesarían la barrera hematoencefálica para poder llegar a sus dianas terapéuticas situadas en el SNC.

Los compuestos de la invención se caracterizan por dos fragmentos aromáticos derivados respectivamente de bis (aralquil)amina y un heterociclo [6+5], unidos mediante un conector adecuado. Sus propiedades biológicas pueden ser moduladas variando la naturaleza de los fragmentos aromáticos y del espaciador, así como modificando el número y naturaleza de los sustituyentes de los anillos aromáticos y del espaciador, así como la longitud de este último. Como se demostrará con los ejemplos, los compuestos de la invención no son tóxicos, presentan interesantes propiedades neuroprotectoras frente al estrés oxidativo mitocondrial, son capaces de capturar radicales libres ROS, inhiben la AChE interaccionando simultáneamente con los sitios CAS y PAS de la enzima, inhibirían la agregación del Aβ y penetrarían en el SNC.

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



Fórmula (I)

donde

R_1 a R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (sustituido o no-sustituido), cicloalquilo (sustituido o no-sustituido), alcoxilo (sustituido o no-sustituido), alquenilo (sustituido o no-sustituido), arilo (sustituido o no-sustituido), heteroarilo (sustituido o no-sustituido), COR_a, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $C{=}NR_a$, CN, OR_a, $OC(O)R_a$, $S(O)_r$-R_a, NR_aR_b, $NR_aC(O)R_b$, NO_2, $N{=}CR_aR_b$ o halógeno;

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (sustituido o no-sustituido), cicloalquilo (sustituido o no-sustituido), alcoxilo (sustituido o no-sustituido), alquenilo (sustituido o no-sustituido), arilo (sustituido o no-sustituido), heteroarilo (sustituido o no-sustituido), o halógeno, con la condición de que no son halógenos cuando están unidos a un N.

r se selecciona entre 0, 1 ó 2.

j y k son números que se seleccionan independientemente entre 1 y 8.

A, B, D y E se seleccionan independientemente entre CR_aR_b, $CR_a=CR_b$, CO, O, S, o NR_a; donde R_a y R_b se definen como anteriormente;

m, n, p, y q son números que se seleccionan independientemente de un valor entre 0 y 10, con la condición de que su suma sea al menos cuatro, $m+n+p+q \geq 4$.

X e Y se seleccionan independientemente entre CH o N; Z se selecciona entre CH, O, S o N, con la condición de que al menos uno de X, Y o Z es un heteroátomo;

cuando Z es C o N, entonces R_{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o ariloxi sustituido o no sustituido; cuando Z es O o S, entonces R_{11} no existe.

el espaciador $[A]_m$-$[B]_n$-$[D]_p$-$[E]_q$ es adecuado como sustituyente en X o Y cuando X o Y son C, los cuales son C en lugar de CH.

o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un pro-fármaco o un solvato del mismo.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "alquenilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquenilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

"Cicloalquilo" se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "arilo" se refiere en la presente invención a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcoxicarbonilo.

El término "heterociclo" se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 15 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y al menos en un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de esta invención el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir anillos fusionados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre del radical heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados; los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: azepinas, Índoles, imidazoles, isotiazoles, tiadiazoles, furano, tetrahidrofurano, benzimidazol, benzotiazol, piperidina, piperazina, purina, quinolina.

El término "ariloxi" se refiere a un radical de fórmula Ar-O-R, donde Ar es un grupo arilo y R es un grupo alquilo como definidos anteriormente.

El término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula O-R donde R es un grupo alquilo como definido anteriormente.

Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

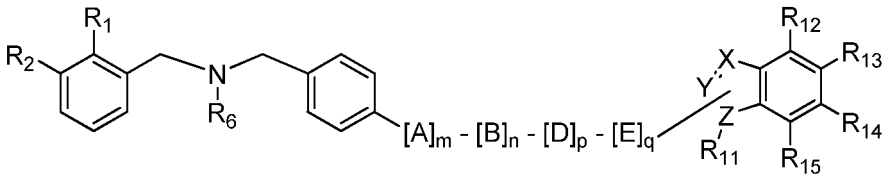
En una realización preferida, R_3-R_5 y R_7-R_{10} son H.

En una realización preferida, R_6 es alquilo C_1-C_4. En una realización más preferida, R_6 es CH_3.

En una realización preferida, j y k son 1.

En una realización preferida, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno o alcoxi.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

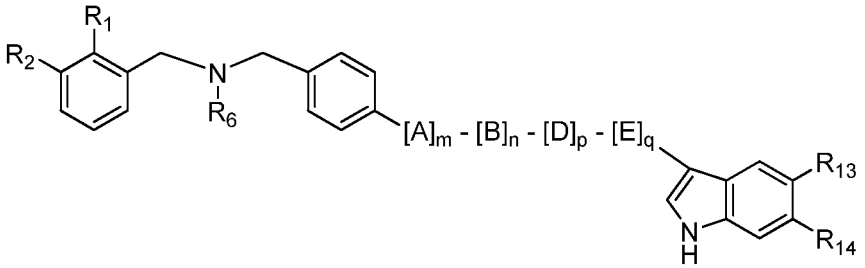
donde R_1, R_2, R_6, R_{11}-R_{15} A, B, D, E, m, n, p, q, X, Y, Z, se definen como anteriormente.

Preferiblemente, uno de X e Y es C y el otro CH.

Preferiblemente Z es N.

Preferiblemente, R_{11}, R_{12} y R_{15} son H.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III)



Fórmula (III)

donde R_1, R_2, R_6, R_{13}, R_{14}, A, B, D, E, m, n, p, q se definen como en la reivindicación 1.

Preferiblemente, R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, OH, o alcoxilo.

Preferiblemente, m+n+p+q es un valor que se selecciona entre 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10. Más preferiblemente m+n+p+q es 4.

En una realización preferida, el espaciador $[A]_m$-$[B]_n$-$[D]_p$-$[E]_q$ se selecciona de las fórmulas $(CH_2)_rCO$-NR_a-$(CH_2)_s$-, -$(CH_2)_r$-NR_a-CO-$(CH_2)_s$-, $(CH_2)_r$-CO-O-$(CH_2)_s$-, -$(CH_2)_r$O-CO-$(CH_2)_s$-, donde R_a se define como en la reivindicación 1; r y s se seleccionan independientemente entre 0 a 8.

Preferiblemente espaciador tiene la fórmula -$(CH_2)_r$-CO-NR_a-$(CH_2)_s$-. Más preferiblemente, r es 0 y s es 2. Más preferiblemente, R_a es H.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-((bencil(metil)amino)metil)benzamida;
- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;

- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((2-clorobencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- 4-(((2-Clorobencil)(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((3-clorobencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- 4-(((3-Clorobencil)(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-(((3-Clorobencil)(metil)amino)metil)-*N*-(2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((2-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- *N*-(2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(((2-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((3-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- *N*-(2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(((3-metoxibencil)metil)amino)metil)benzamida;

o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un pro-fármaco o un solvato del mismo.

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

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I) -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

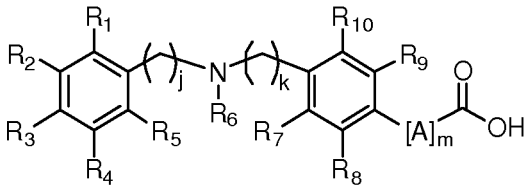
Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la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

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene 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%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Los compuestos de la presente invención de formula (I) pueden ser obtenidos o producidos mediante una vía sintética química u obtenidos a partir de una materia natural de distinto origen.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

a) Disolver un compuesto de fórmula (IV):

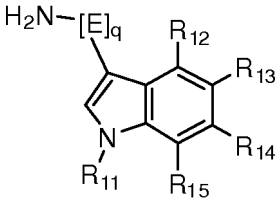


Fórmula (IV)

donde R_1-R_{10}, $[A]_m$, j y k se definen como en la reivindicación 1, en dimetilformamida anhidra.

b) Añadir trietilamina y benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) a la disolución de la etapa (a) bajo condiciones inertes.

c) Disolver un compuesto de fórmula (V)



Fórmula (V)

en dimetilformamida anhidra,

d) Hacer reaccionar la disolución obtenida en la etapa (b) con la disolución obtenida en la etapa (c) a temperatura ambiente.

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

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

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

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

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato del mismo.

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

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

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

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

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

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden cognitivo que se selecciona entre demencia senil, demencia cerebrovascular, alteración leve del conocimiento, trastornos del déficit de atención, enfermedades de demencia neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades de prion como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la poliglutamina, tauopatías como enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva o amiloidosis sistémica.

Preferiblemente, el desorden cognitivo es la enfermedad de Alzheimer.

El uso de los compuestos de la invención es compatible con su uso en protocolos en que los compuestos de la fórmula (I), o sus mezclas se usan por sí mismos o en combinaciones con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

En un último aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como reactivo en ensayos biológicos.

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.

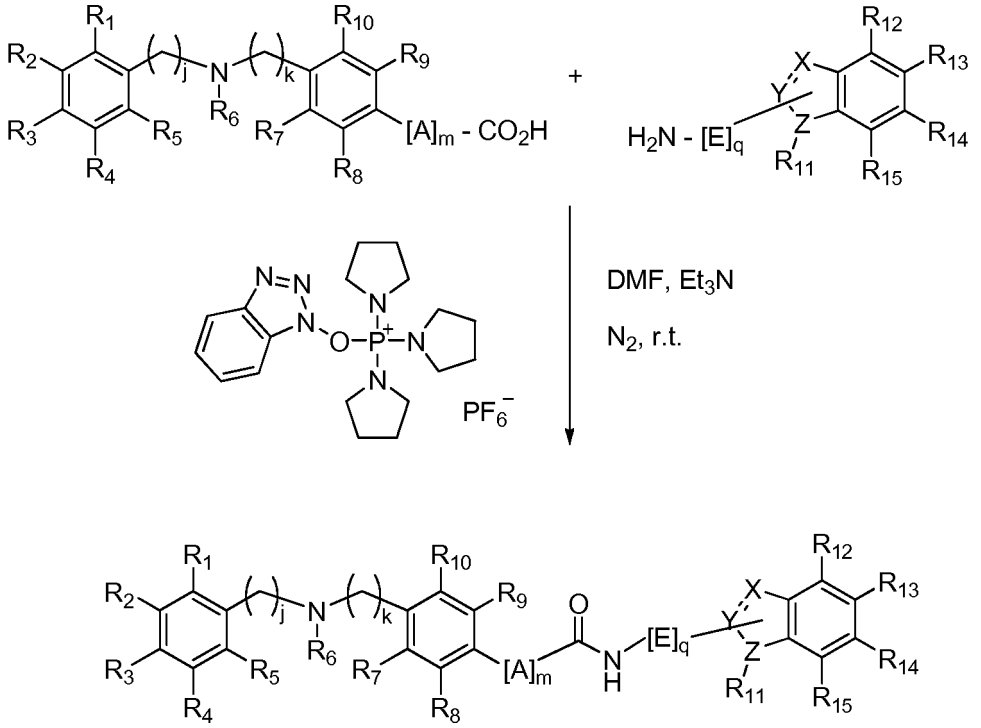
Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de los compuestos de la invención

El esquema 1 muestra el procedimiento para la preparación de los compuestos de la invención de fórmula general I, cuando el conector contiene un grupo amida. Otros procedimientos de síntesis de compuestos con uniones de tipo amina, éter o éster son evidentes para un químico experimentado.

Esquema 1



Por ejemplo, a una solución del correspondiente derivado de bis(aralquil)amina (0.5 mmoles) en dimetilformamida anhidra (DMF, 8 mL), se añadió trietilamina (1.2 mmoles), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripyrrolidinophosphonio (PyBOP, 0.6 mmoles), y el correspondiente amino derivado (0.5 mmoles), bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después la DMF se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo fue disuelvo en CH_2Cl_2 (10 mL) y lavado consecutivamente con una solución acuosa de ácido cítrico (10%, 3x10 mL), una solución acuosa de $NaHCO_3$ (10% 3x10 mL) y agua (3x10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4, el disolvente fue eliminado completamente bajo presión reducida.

Los productos de la reacción pueden ser purificados mediante métodos convencionales, tales como cristalización o cromatografía. Cuando el proceso anteriormente descrito conduce a mezclas de isómeros, éstos pueden ser separados por técnicas convencionales como cromatografía preparativa. En el caso de centros estereogénicos los compuestos pueden ser obtenidos en forma de racémico o bien los enantiómeros puros pueden ser preparados mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución.

Ejemplo 1.1

N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-4-((bencil(metil)amino)metil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 46%. P.f.: 94-96ºC. EM (IES): m/e = 398 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.20 (s, NH), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.37 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.33 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (td, 1H, *J*=7.1, *J*= 1.0), 7.12 (td, 1H, *J*= 7.9, *J*= 1.0), 7.05 (m, 1H), 6.22 (t, NH, *J*= 5.4), 3.79 (q, 2H, *J*= 6.6), 3.53 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.09 (t, 2H, *J*= 6.6), 2.16 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.4 (CONH), 142.9 (C), 138.8 (C), 136.4 (C), 133.4 (C), 128.9 (2CH), 128.9 (2CH), 128.3 (2CH), 127.3 (C), 127.1 (CH), 126.8 (2CH), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 119.5 (CH), 118.7 (CH), 113.0 (C), 111.3 (CH), 61.8 (CH_2), 61.3 (CH_2), 42.2 (CH_3), 40.2 (CH_2), 25.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{26}H_{27}N_3O$: C, 78.56, H, 6.85, N, 10.57; encontrado: C, 78.95, H, 7.20, N, 10.48.

Ejemplo 1.2

4-((Bencil(metil)amino)metil)-N-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida

Sólido blanco. Rendimiento: 30%. P.f.: 75-77°C. EM (IES): m/e = 414 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.74 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.41 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.32 (m, 4H), 7.24 (t, 1H, *J*=7.1), 7.15 (d, 1H, *J*= 8.5), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, *J*= 2.2), 6.66 (dd, 1H, *J*= 8.5, *J*= 2.2), 3.63 (d, 2H, *J*= 7.4), 3.54 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.98 (t, 2H, *J*= 7.4), 2.16 (s, 3H). ^{13}C-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 170.6 (CONH), 151.7 (C), 144.2 (C), 140.1 (C), 135.3 (C), 133.6 (C), 130.8 (2CH), 130.7 (2CH), 130.0 (C), 129.8 (2CH), 128.8 (CH), 128.7 (2CH), 124.7 (CH), 113.2 (CH), 113.1 (C), 112.9 (CH), 104.1 (CH), 63.3 (CH_2), 62.7 (CH_2), 42.9 (CH_3), 42.5 (CH_2), 26.8 (CH_2) Análisis (%), calculado para $C_26H_{27}N_3O_2$: C, 75.52, H, 6.58, N, 10.16; encontrado: C, 75.12, H, 6.37, N, 9.93.

Ejemplo 1.3

4-((Bencil(metil)amino)metil)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 72%. P.f.: 102-103ºC. EM (IES): m/e = 428 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.68 (s, NH), 7.66 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.36 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.32 (m, 4H), 7.20 (d, 1H, *J*= 8.8), 7.04 (d, 1H, *J*= 2.3), 6.95 (d, 1H, *J*= 2.3), 6.84 (dd, 1H, *J*= 8.8, *J*= 2.3), 6.52 (t, NH, *J*= 5.5), 3.75 (q, 2H, *J*= 6.7), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 3.03 (t, 2H, *J*= 6.7), 2.16 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.4 (CONH), 153.8 (C), 143.0 (C), 138.8 (C), 133.1 (C), 131.5 (C), 128.8 (2CH), 128.8 (2CH), 128.2 (2CH), 127.6 (C), 127.0 (CH), 126.8 (2CH), 123.0 (CH), 112.3 (C), 112.2 (CH), 112.1 (CH), 100.2 (CH), 61.7 (CH_2), 61.1 (CH_2), 55.6 (CH_3), 42.1 (CH_3), 40.4 (CH_2), 25.2 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_2$: C, 75.85, H, 6.84, N, 9.83; encontrado: C, 76.13, H, 7.12, N, 10.15.

Ejemplo 1.4

4-((Bencil(metil)amino)metil)-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 65%. P.f.: 119-121ºC. EM (IES): m/e = 428 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, acetona-d6), δ (ppm): 7.87 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.49 (d, 1H, *J*= 8.6), 7.44 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, *J*= 2.2), 6.68 (dd, 1H, *J*= 8.6, *J*= 2.2), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t, 2H, *J*= 7.4), 3.54 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, *J*= 7.4), 2.12 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, acetona-d_6), δ (ppm): 167.2 (CONH), 157.2 (C), 143.7 (C), 140.2 (C), 138.2 (C), 134.7 (C), 129.5 (2CH), 129.3 (2CH), 129.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.7 (CH), 122.9 (C), 121.7 (CH), 119.9 (CH), 113.4 (C), 109.6 (CH), 95.2 (CH), 62.3 (CH_2), 61.9 (CH_2), 55.6 (CH_3), 42.3 (CH_3), 41.2 (CH_2), 26.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_2$: C, 75.85, H, 6.84, N, 9.83; encontrado: C, 75.77, H, 6.95, N, 9.78.

Ejemplo 1.5

4-((Bencil(metil)amino)metil)-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 65%. P.f.: 83-85ºC. EM (IES): m/e = 416 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.63(s, NH), 7.63 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.49 (dd, 1H, *J*= 9.0, *J*= 5.2), 7.36 (d, 2H, *J*= 8.2), 7.32 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H, *J*= 9.7, *J*= 2.3), 6.96 (d, 1H, *J*= 2.3), 6.84 (td, 1H, *J*= 9.0, *J*= 2.3), 6.40 (t, 1H, *J*= 5.7), 3.74 (q, 2H, *J*= 6.7), 3.24 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, *J*= 6.7), 2.16 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.5 (CONH), 161.1 (C), 158.8 (C), 143.0 (C), 138.7 (C), 136.3 (C, J=12.2), 128.9 (2CH), 128.8 (2CH), 128.3 (2CH), 127.1 (CH), 126.8 (2CH), 123.9 (C), 122.4 (CH), 122.3 (CH), 119.4 (C), 119.3 (CH), 112.8 (CH), 108.0 (CH, J=24.4), 97.6 (CH, J=25.9), 61.8 (CH_2), 61.2 (CH_2), 42.1 (CH_3), 40.2 (CH_3), 25.2 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{26}H_{26}FN_3O$: C, 75.16, H, 6.31, N, 10.11; encontrado: C, 74.83, H, 5.96, N, 9.86.

Ejemplo 1.6

N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-4-(((2-clorobencil)(metil)amino)metil)benzamida

Sólido blanco. Rendimiento: 49%. P.f.: 97-99ºC. EM (IES): m/e = 432 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.20 (s, NH), 7.65 (d, 1H, *J*= 8.1), 7.62 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.52 (dd, 1H, *J*= 7.6, *J*= 1.2), 7.38 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.37 (d, 1H, *J*= 8.1), 7.34 (dd, 1H, *J*= 7.8, *J*= 1.0).7.21 (m, 4H), 7.13 (t, 1H, *J*= 7.2), 7.06 (d, *J*= 2.0), 6.23 (t, NH, *J*= 5.4), 3.80 (q, 2H, *J*= 6.6), 3.63 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.09 (t, 2H, *J*= 6.6), 2.19 (s, 3H). ^{13}C-RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.3 (CONH), 143.0 (C), 136.5 (C), 136.4 (C), 134.2 (C), 133.4 (C), 130.6 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (2CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (2CH), 126.6 (CH), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 119.5 (CH), 118.7 (CH), 113.0 (C), 111.3 (CH), 61.7 (CH_2), 58.5 (CH_2), 42.2 (CH_3), 40.2 (CH_2), 25.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{26}H_{26}ClN_3O$: C, 72.29, H, 6.07, N, 9.73; encontrado: C, 72.42, H, 6.11, N, 9.77.

Ejemplo 1.7

4-(((2-Clorobencil)(metil)amino)metil)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida

Sólido blanco. Rendimiento: 57%. P.f.: 120-122ºC. EM (IES): m/e = 462 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.73 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.54 (d, 1H, *J*= 8.3), 7.46 (d, 1H, *J*= 8.3), 7.44 (d, 2H, *J*= 8.6), 7.32 (d, 1H, *J*= 8.3), 7.36 (m; 1H), 7.21 (d, *J*= 8.8), 6.72 (dd, 1H, *J*= 8.8, *J*= 2.4), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.34 (t, 2H, *J*= 7.3), 3.03 (t, 2H, *J*= 7.3), 2.20 (s, 3H). ^{13}C-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 170.1 (CONH), 154.9 (C), 137.5 (C), 135.5 (C), 134.8 (C), 133.3 (C), 132.3 (C), 132.3 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.3 (C), 130.2 (2CH), 129.7 (CH), 129.2 (C), 128.3 (2CH), 113.3 (C), 112.9 (CH), 112.7 (CH), 101.2 (CH), 62.6 (CH_2), 59.4 (CH_2), 56.1 (CH_3), 42.5 (CH_2), 42.3 (CH_3), 26.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{27}H_{28}ClN_3O_2$: C, 70.19, H, 6.11, N, 9.10; encontrado: C, 70.42, H, 6.31, N, 9.43.

Ejemplo 1.8

N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-4-(((3-clorobencil)(metil)amino)metil)benzamida

Sólido blanco. Rendimiento: 55%. P.f.: 110-112ºC. EM (IES): m/e = 432 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.21 (s, NH), 7.64 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.64 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.13 (td, 1H, *J*= 7.5, *J*= 1.0), 7.06 (d, 1H, *J*= 2.5), 6.23 (t, NH, *J*= 5.5), 3.80 (q, 2H, *J*= 6.7), 3.52 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.09 (t, 2H, *J*= 6.7), 2.16 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.4 (CONH), 142.8 (C), 141.3 (C), 136.4 (C), 134.2 (C), 133.5 (C), 129.5 (CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 127.3 (C), 127.2 (CH), 126.9 (2CH), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 119.5 (CH), 118.7 (CH), 113.0 (C), 111.3 (CH), 61.4 (CH_2), 61.2 (CH_2), 42.3 (CH_3), 40.2 (CH_2), 25.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{26}H_{26}ClN_3O$: C, 72.29, H, 6.07, N, 9.73; encontrado: C, 72.31, H, 6.13, N, 9.81.

Ejemplo 1.9

4-(((3-Clorobencil)(metil)amino)metil)-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 82%. P.f.: 108-110ºC. EM (IES): m/e = 462 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.15 (s, NH), 7.62 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.35 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.34 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, *J*= 8.6), 7.22 (m, 3H), 7.03 (s. 2H), 6.85 (dd, 1H, *J*= 8.6, *J*= 2.3), 6.27 (t, NH, *J*= 5.6), 3.77 (q, 2H, *J*= 6.5), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 2H) 3.45 (s, 2H), 3.04 (t, 2H, *J*= 6.5), 2.14 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.6 (CONH), 154.3 (C), 143.1 (C), 141.5 (C), 134.4 (C), 133.6 (C), 131.7 (C), 129.8 (CH), 129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 127.9 (C), 127.5 (CH), 127.2 (2CH), 123.2 (CH), 113.0 (C), 112.8 (CH), 112.3 (CH), 100.5 (CH), 61.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 56.0 (CH_3), 42.5 (CH_3), 40.5 (CH_2), 25.5 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{27}H_{28}ClN_3O_2$: C, 70.19, H, 6.11, N, 9.10; encontrado: C, 70.11, H, 6.09, N, 9.31.

Ejemplo 1.10

4-(((3-Clorobencil)(metil)amino)metil)-N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 82%. P.f.: 58-60ºC. EM (IES): m/e = 462 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.31 (s, NH), 7.65 (d, 2H, *J*= 8.4), 7.48 (d, 1H, *J*= 8.6), 7.36 (d, 2H, *J*= 8.4), 7.35 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.91 (d, 1H, *J*= 2.2), 6.84 (d, 1H, *J*= 2.2), 6.78 (dd, 1H, *J*= 8.6, *J*= 2.2), 6.35 (t, NH, *J*= 5.6), 3.81 (s, 3H), 3.75 (q, 2H, *J*= 6.6), 3.52 (s, 2H) 3.46 (s, 2H), 3.03 (t, 2H, *J*= 6.6), 2.15 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.4 (CONH), 156.5 (C), 142.7 (C), 141.2 (C), 137.2 (C), 134.1 (C), 133.4 (C), 129.85 (CH), 128.8 (2CH), 128.7 (2CH), 127.2 (CH), 126.9 (2CH), 121.6 (C), 120.9 (CH), 119.3 (C), 112.7 (C), 109.4 (CH), 94.7 (CH), 61.4 (CH_2), 61.2 (CH_2), 55.6 (CH_3), 42.2 (CH_3), 40.2 (CH_2), 25.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{27}H_{28}ClN_3O_2$: C, 70.19, H, 6.11, N, 9.10; encontrado: C, 70.06, H, 6.13, N, 9.23.

Ejemplo 1.11

N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-4-(((2-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida

Sólido blanco. Rendimiento: 61%. P.f.: 80-82ºC. EM (IES): m/e = 428 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.74 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.60 (d, 1H, *J*= 8.1), 7.42 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.31 (m, 2H), 7.24 (td, 1H, *J*= 7.8, *J*= 1.7), 7.09 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (td, 1H, *J*= 8.1, *J*= 1.0), 6.93 (m, 1H), 6.91 (td, 1H, *J*= 7.6, *J*= 1.0), 3.78 (s, 3H), 3.66 (t, 2H, *J*= 7.4), 3.54 (s, 2H) 3.34 (s, 2H), 3.06 (t, 2H, *J*= 7.4), 2.18 (s, 3H). ^{13}C-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 170.1 (CONH), 159.4 (C), 143.7 (C), 138.1 (C), 134.7 (C), 132.1 (CH), 130.4 (2CH), 129.7 (CH), 128.8 (C), 128.2 (2CH), 127.0 (C), 123.4 (CH), 122.3 (CH), 121.2 (CH), 119.6 (CH), 119.4 (CH), 113.4 (C), 112.2 (CH), 111.6 (CH), 62.5 (CH_2), 56.0 (CH_3), 55.7 (CH_2), 42.6 (CH_3), 42.2 (CH_2), 26.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_3$: C, 75.85, H, 6.84, N, 9.83; encontrado: C, 75.77, H, 6.81, N, 9.91.

Ejemplo 1.12

N-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-4-(((2-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 76%. P.f.: 58-60ºC. EM (IES): m/e = 458 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8.18 (s, NH), 7.62 (d, 2H, *J*= 8.6), 7.40 (m, 1H), 7.39 (d, 2H, *J*= 8.6), 7.25 (d, 1H, *J*= 9.0), 7.22 (td, 1H, *J*= 7.7, *J*= 2.0), 7.03 (m, 2H), 6.94 (td, 1H, *J*= 7.7, *J*= 1.0), 6.85 (m, 2H), 6.27 (t, NH, *J*= 5.6), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (q, 2H, *J*= 6.6), 3.58 (s, 2H) 3.55 (s, 2H), 3.05 (t, 2H, *J*= 6.6), 2.20 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 167.4 (CONH), 157.7 (C), 154.0 (C), 143.3 (C), 133.2 (C), 131.5 (C), 130.3 (CH), 128.9 (2CH), 128.0 (CH), 127.7 (C), 126.8 (C), 126.7 (2CH), 122.9 (CH), 120.3 (CH), 112.8 (C), 112.5 (CH), 112.0 (CH), 110.3 (CH), 100.3 (CH), 61.7 (CH_2), 55.8 (CH_2), 55.3 (CH_3), 55.2 (CH_3), 42.4 (CH_3), 40.3 (CH_2), 25.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{28}H_{31}N_3O_3$: C, 75.50, H, 6.83, N, 9.18; encontrado: C, 75.61, H, 6.79, N, 9.12.

Ejemplo 1.13

N-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-4-(((3-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida

Sólido amarillo pálido. Rendimiento: 78%. P.f.: 81-83ºC. EM (IES): m/e = 428 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.74 (d, 2H, *J*= 8.4), 7.60 (dd, 1H, *J*= 8.1, *J*= 1.0), 7.42 (d, 2H, *J*= 8.4), 7.32 (dd, 1H, *J*= 8.1, *J*= 1.0), 7.22 (t, 1H, *J*= 8.1), 7.09 (s, IH), 7.06 (td, 1H, *J*= 8.1, *J*= 1.0), 6.98 (td, 1H, *J*= 8.1, *J*= 1.0), 6.93 (d, 1H, *J*= 2.0), 6.91 (d, 1H, *J*= 8.1), 6.80 (dd, 1H, *J*= 8.1, *J*= 2.0), 3.77 (s, 3H), 3.66 (t, 2H, *J*= 7.4), 3.53 (s, 2H) 3.48 (s, 2H), 3.05 (t, 2H, *J*= 7.4), 2.16 (s, 3H). ^{13}C-RMN (400 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 170.1 (CONH), 161.2 (C), 143.8 (C), 141.3 (C), 138.1 (C), 134.8 (C), 130.3 (CH), 130.3 (2CH), 128.8 (C), 128.3 (2CH), 123.4 (CH), 122.5 (CH), 122.3 (CH), 119.6 (CH), 119.4 (CH), 115.7 (CH), 113.7 (CH), 113.4 (C), 112.2(CH), 62.7 (CH_2), 62.1 (CH_2), 55.6 (CH_3), 42.5 (CH_3), 42.2 (CH_2), 26.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_2$: C, 75.85, H, 6.84, N, 9.83; encontrado: C, 75.66, H, 6.71, N, 9.81.

Ejemplo 1.14

N-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-4-(((3-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida

Sólido blanco. Rendimiento: 63%. P.f.: 82-84ºC. EM (IES): m/e = 458 $[M + H]^+$. ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.71 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.38 (d, 2H, *J*= 8.3), 7.21 (d, 1H, *J*= 8.7), 7.20 (t, 1H, *J*= 7.6), 7.06 (d, 1H, *J*= 2.4), 7.05 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, *J*= 1.2), 6.88 (d, 1H, *J*= 7.6), 6.78 (dd, 1H, *J*= 7.6, *J*= 1.2), 6.72 (dd, 1H, *J*= 8.7, *J*= 2.4), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (t, 2H, *J*= 7.3), 3.49 (s, 2H) 3.44 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, *J*= 7.3), 2.13 (s, 3H). ^{13}C-RMN (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 170.0 (CONH), 161.2 (C), 154.9 (C), 143.8 (C), 141.3 (C), 134.7 (C), 133.3 (C), 130.3 (CH), 130.2 (2CH), 129.2 (C), 128.3 (2CH), 124.2 (CH), 122.5 (CH), 115.6 (CH), 113.7 (CH), 113.3 (C), 112.9 (CH), 112.7 (CH), 101.2 (CH), 62.7 (CH_2), 62.1 (CH_2), 56.1 (CH_3), 55.6 (CH_3), 42.5 (CH_2), 42.3 (CH_3), 26.3 (CH_2). Análisis (%), calculado para $C_{28}H_{31}N_3O_3$: C, 75.50, H, 6.83, N, 9.18; encontrado: C, 75.38, H, 6.78, N, 8.82.

Ejemplo 2

Viabilidad celular de los compuestos de la invención

La viabilidad celular de los compuestos de la invención se midió en la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Las células empleadas se encontraban entre los pasajes 3 y 16 después de la descongelación y se mantuvieron en medio DMEM (Dulbecco's modified Eagle's médium), conteniendo 15 aminoácidos no esenciales y suplementado con 10% de suero fetal bovino, 1 mM de glutamina, 50 U mL^{-1} de penicilina, y 50 μg mL^{-1} de estreptomicina (GIBCO, Madrid, Spain). Los cultivos se sembraron en frascos que contenían medio suplementado y se mantuvieron a 37ºC en aire humidificado con un 5% de dióxido de carbono, realizando pases 1:4 dos veces por semana. Para los ensayos, las células SH-SY5Y se volvieron a cultivar en placas de 48-pocillos con una densidad de siembra de 10^5 células por pocillo y fueron tratadas durante 24 horas con los compuestos de la invención a varias concentraciones. La medida cuantitativa de la muerte celular se realizó midiendo el porcentaje de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) liberada al medio extracelular (kit de detección de citotoxicidad, Roche). La cantidad de LDH fue evaluada empleando un lector de microplacas (Labsystems iMES Reader MF) a 492 nm (longitud de onda de excitación) y 620 nm (longitud de onda de emisión). Se emplearon controles con el 100% de viabilidad celular. A 1 μM todos los productos presentan un 100% de viabilidad celular, lo que indica que los compuestos de la presente invención no son tóxicos y tienen un rango amplio de seguridad terapéutica.

Ejemplo 3

Propiedades neuroprotectoras de los compuestos de la invención frente al estrés oxidativo mitocondrial

Empleando la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y, se evaluó la acción citoprotectora de los compuestos frente a la muerte celular provocada por radicales libres mitocondriales. Las condiciones de estrés oxidativo mitocondrial se simularon empleando una mezcla de rotenona (30 μM) y oligomicina A (10 μM). Los compuestos se incubaron con las células durante 24 horas, al cabo de las cuales, el medio fue reemplazado por otro nuevo que contenía el compuesto a evaluar y el agente tóxico, incubándose a continuación durante 24 horas adicionales. La supervivencia celular fue determinada midiendo la actividad de LDH.

La actividad de LDH extracelular e intracelular se midió mediante UV-vis usando un kit de citotoxicidad (Roche-Boehringer. Mannheim, Germany), siguiendo las indicaciones del fabricante. La actividad total de LDH se define como la suma de la actividad intra- y extracelular y la actividad de LDH liberada como el porcentaje de la actividad extracelular comparada con la actividad total. La actividad de la LDH liberada fue calculada para cada experimento considerando como 100% la LDH extracelular, liberada por el vehículo con respecto al total.

$$\%LDH_{liberada} = \frac{LDHe\,(compuesto + tóxico)}{LDHe + LDHi\,(compuesto + tóxico)}\,100$$

donde los subídices *e, i* se refieren a extracelular e intracelular, respectivamente.

El cálculo del % de protección de cada uno de los derivados se llevó a cabo de la siguiente manera: en cada experimento individual, la LDH obtenida en células no tratadas (basal) se sustrajo de la LDH liberada tras el tratamiento con el tóxico y normalizada al 100%. Este valor se sustrajo del 100.

$$\%\,\mathrm{Pr}\,otección = 100 - \left(\frac{\%LDH_l\,(compuesto + tóxico) - \%LDH_l\,(basal)}{\%LDH_l\,(tóxico) - \%LDH_l\,(basal)}\right)100$$

Los resultados se expresan como la media de al menos tres cultivos independientes, conteniendo cada uno cuatro repeticiones de cada compuesto evaluado.

Como referente se empleó melatonina, que posee reconocidas propiedades neuroprotectoras frente al estrés oxidativo (Rosales-Corral, S. *et al. J. Pineal Res*. 2003, *35*, 80-84). Los resultados se muestran en la tabla 1 y son la media de tres experimentos independientes.

Los resultados de neuroprotección indican que los compuestos de la invención son capaces de capturar radicales libres mitocondriales y proteger a las neuronas del daño oxidativo mitocondrial. Como consecuencia, los compuestos de esta invención son potenciales fármacos para el tratamiento de patologías o condiciones relacionadas con el estrés oxidativo o con la excesiva producción de radicales libres mitocondriales.

Ejemplo 4

Evaluación de los compuestos de la invención como inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa humana (h-AChE)

La inhibición de la acetilcolinesterasa humana (h-AChE) se realizó siguiendo el método de Ellman (Ellman, G. L. *et al. Biochem. Pharmacol*. 1961, *7*, 88-95). La solución de ensayo estaba formada por tampón fosfato 0.1 M a pH = 8, ácido 5,5'-ditiobisnitrobenzoico 400 μM (DTNB, reactivo de Ellman), 0.05 unidades/mL de la enzima h-AChE recombinante (Sigma Chemical Co.) y yoduro de acetiltiocolina (800 μM) como sustrato de la reacción enzimática. Los compuestos a evaluar se preincubaron con la enzima durante 5 minutos a 30ºC, se añadió el sustrato y se midieron los cambios de absorbancia a 412 nm cada 5 minutos en un lector UV-vis de microplacas de 96-pocillos (Multiskan Spectrum, Thermo Electron Co.). Se compararon las velocidades de reacción y se calcularon los porcentajes de inhibición debidos a la presencia de los compuestos que se analizaban. El valor de CI_{50} se define como la concentración de compuesto que reduce en un 50% la actividad enzimática. Tacrina, un conocido inhibidor de h-AChE fue empleado como control de la calidad del ensayo. Los resultados se encuentran en la tabla 1, expresándose como la media de tres experimentos independientes.

Los resultados de inhibición de h-AChE indican que los compuestos de la invención son capaces de aumentar los niveles del neurotransmisor y, por lo tanto, son capaces de aumentar las capacidades cognitivas. Como consecuencia, los compuestos de la invención son potenciales fármacos para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer y de patologías relacionadas.

Ejemplo 5

Ensayo de desplazamiento de yoduro de propidio del sitio aniónico periférico de la AChE por los compuestos de la invención

Con el fin de determinar si los nuevos compuestos eran capaces de unirse al sitio aniónico periférico (PAS) de la AChE, se estudió su afinidad experimental por el PAS mediante el desplazamiento de yoduro de propidio. Esta sal es un ligando específico de PAS, que cuando se encuentra unido a la enzima presenta un incremento de 10-veces en su señal de fluorescencia, lo que le convierte en una sonda muy útil para evaluar si un determinado compuesto se une al PAS de la enzima.

Se empleó una solución de AChE bovina a una concentración 5 μM en buffer Tris (0.1 Mm, Ph 8.0). Se añadieron alícuotas de los productos a ensayar a concentraciones de 0.3, 1.0 y 3.0 μM y las soluciones se dejaron a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, las muestras fueron incubadas durante 15 minutos con yoduro de propidio a una concentración final de 20 μM y se midió la fluorescencia en un lector de microplacas de 96-pocillos (Fluostar Optima, BMG, Germany). Las longitudes de onda de excitación y de emisión fueron 485 y 620 nm, respectivamente. Los resultados se expresan como la media de tres experimentos independientes y se encuentran en la tabla 1.

Los resultados del ensayo de desplazamiento de propidio indican que los compuestos de la invención se unen al sitio aniónico periférico de la AChE y por lo tanto, serían capaces de inhibir la agregación de Abeta promovida por esta enzima. Como consecuencia, los compuestos de esta invención son potenciales fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en las que se producen agregados proteicos aberrantes, como es la enfermedad de Alzheimer.

TABLA 1

Neuroprotección (NP, %) frente a rotenona: oligomicina A (30:10 μM) empleando 1 μM de compuesto, inhibición de acetilcolinesterasa humana (h-AChE) como IC_{50} (μM), y desplazamiento de propidio (%) del sitio aniónico periférico (PAS) de AChE a tres concentraciones de los compuestos evaluados

	NP (%)	h-AChE	Desplazamiento propidio (%) @		
Comp	@ 1 µM	IC_{50}, µM	0.3 µM	1 µM	3 µM
1.1	17.3	1.9	37.6	35.6	51.4
1.2	27.1	4.2	8.0	22.4	25.3
1.3	35.9	6.1	45.2	25.3	67.3
1.4	26.0	4.1	24.1	24.9	17.8
1.5	22.3	2.5	8.1	n.d.	34.5
1.6	21.1	3.8	7.7	25.8	34.7
1.7	27.0	2.6	31.8	2.4	19.4
1.8	26.9	5.1	10.9	15.6	29.9
1.9	11.7	5.6	4.1	11.3	31.8
1.10	25.9	2.1	16.8	11.4	33.4
1.11	19.0	4.7	11.5	16.9	37.9
1.12	27.9	5.4	n.d.	n.d.	30.4
1.13	16.8	3.8	21.8	21.4	43.7
1.14	29.5	6.8	n.d.	n.d.	n.d.
Melatonina	42.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Tacrina	n.d.	0.23	n.d.	n.d.	n.d.

Ejemplo 6

Ensayo para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para la captura de radicales de oxígeno (método ORAC-FL)

Se determinó la capacidad antioxidante de los compuestos de la invención mediante su competición con la fluoresceína en la captura de radicales de oxígeno siguiendo el método ORAC-FL, ampliamente establecido y empleado en la industria alimenticia (Ou, B. *et al. J. Agric. Food Chem.* 2001, *49*, 4619-4626; Dávalos, A. *et al. J. Agric. Food Chem.* 2004, *52*, 48-54).

Los experimentos ORAC-FL se llevaron a cabo en un fluorímetro Polarstar Galaxy con lector de placas de 96-pocillos (BMG Labtechnologies GMBH, Offenburg, Germany), con filtros de excitación y de emisión a 485-P y a 520-P. El equipo estuvo controlado mediante el software Fluostar Galaxy (versión 4.11-0) para la medida de la fluorescencia. Los reactivos 2,2'-azobis-(amidinopropano)dihidrocloruro (AAPH), ácido (±)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (trolox), y fluoresceina (FL) fueron adquiridos a Sigma-Aldrich. La reacción se realizó en buffer fosfato (75 nM, pH 7.4) y el volumen final de reacción fue de 200 μL. Una mezcla del compuesto a evaluar (20 μL) y fluoresceina (120 μL; 70 nM, concentración final) se puso en una microplaca negra de 96-pocillos (Nunc). La mezcla se preincubó durante 15 minutos a 37ºC y después se añadió la solución de AAPH (60 μL; 12 mM, concentración final) de una manera muy rápida mediante una pipeta multicanal. La microplaca fue introducida rápidamente en el lector y se midió la fluorescencia cada minuto durante un periodo de 80 minutos. Antes de cada lectura, se agitó automáticamente la microplaca. Los productos fueron evaluados empleando ocho concentraciones diferentes (0.1-1 μM). Para la calibración de cada ensayo se midieron ocho soluciones de trolox (1-8 μM), así como un blanco (FL + AAPH) en el que se empleó buffer fosfato sin ningún producto. Todas las mezclas de reacción se prepararon en duplicado, y se realizaron al menos tres experimentos independientes para cada una de las muestras a evaluar. Las curvas de fluorescencia en función del tiempo fueron normalizadas restando la curva del blanco correspondiente a cada ensayo, calculando a continuación el área debajo de la curva (AUC). La AUC neta de cada muestra se calculó restando la AUC del blanco a la AUC obtenida para cada una de las muestras. La representación de la AUC neta frente a la concentración de compuesto proporcionó líneas rectas, que se ajustaron por regresión lineal. Los valores de ORAC-FL se expresan como μmol de trolox/μmol de compuesto (equivalentes trolox) en una escala adimensional, en la que a trolox se le asigna el valor ORAC-FL = 1. Los resultados de la tabla 2 son la media ± SEM de tres experimentos independientes.

TABLA 2

Capacidad de absorción de radicales de oxígeno mediante fluorescencia (ORAC-FL)

Comp.	ORAC-FL
1.1	3.2 ± 0.03
1.2	4.3 ± 0.1
1.4	1.5 ± 0.01
1.5	2.1 ± 0.1
Trolox	1.0

Los resultados de los experimentos ORAC indican que los compuestos de la invención son entre 1.5 y 4.3 veces más potentes que trolox (la parte activa de la vitamina E) en la captura de radicales de oxígeno y, por lo tanto, pueden disminuir el daño biológico producido por estas especies reactivas. Por lo tanto, los compuestos de la invención son potenciales fármacos para el tratamiento de patologías o condiciones relacionadas con la excesiva producción de radicales libres, como es la enfermedad de Alzheimer.

Ejemplo 7

Evaluación in vitro de la penetración en el sistema nervioso central de los compuestos de la invención

El paso de la barrera hematoencefálica de los compuestos de la invención se evaluó empleando un ensayo de permeabilidad a través de una membrana artificial, PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeation Assay), siguiendo el procedimiento de Di y col (*Eur. J. Med. Chem.* 2003, *38*, 223-232) que ha sido optimizado en nuestro laboratorio para moléculas de reducida solubilidad acuosa (Rodríguez-Franco, M. I. *et al., J. Med. Chem.* 2006, *49*, 459-462;

Reviriego, F. *et al., J. Am. Chem. Soc*. 2006, *128*, 16458-16459; Pavón, F. J. *et al., Neuropharmacology* 2006, *51*, 358-366; Marco-Contelles, J. *et al., J. Med. Chem*. 2009, *52*, 2724-2732; Camps, P. *et al., J. Med. Chem*. 2009, *52*, 5365-5379).

Los patrones comerciales, el buffer fosfato salino a pH 7.4 (PBS) y el dodecano fueron adquiridos a Sigma, Aldrich, Acros y Fluka. Los filtros Millex (membrana de PVDF, diámetro de 25 mm, tamaño de poro 0.45 μm) y las microplacas de 96-pocillos fueron compradas a Millipore. El extracto lipídico de cerebro de cerdo (PBL) se adquirió en Avanti Polar Lipids. En el fondo de cada uno de los 96 pocillos de la microplaca donadora existe un filtro de PVDF (tamaño de poro 0.45 μm) y los pocillos de la placa aceptora tienen forma de lágrima.

La placa receptora se rellenó con 170 μL de PBS: etanol (9:1) y la superficie del filtro de la placa donadora fue impregnada con 4 μL de PBL en dodecano (20 mg mL^{-1}). Los compuestos a evaluar fueron disueltos en PBS: etanol (9:1) a 1 mg mL^{-1}, filtrados a través de un filtro Millex y después añadidos a los pocillos donadores (170 μL). La placa donadora se situó con cuidado sobre la aceptora durante 240 minutos a 25ºC. Después de la incubación, la placa donadora fue retirada y la concentración de cada uno de los productos en la placa aceptora fue determinado por UV-vis. Cada muestra fue analizada a cinco longitudes de onda en cuatro pocillos y, al menos, en tres experimentos independientes. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. En cada experimento, se incluyeron 17 fármacos comerciales de los que se conoce su grado de penetración en el SNC: testosterona, verapamilo, imipramina, desipramina, astemizol, progesterona, promazina, cloropromazina, clonidina, corticosterona, piroxicam, hidrocortisona, cafeina, aldosterona, lomefloxacino, enoxacino, ofloxacino. De acuerdo con la permeabilidad descrita, los valores experimentales de P_e (10^6 cm s^{-1}) estaban comprendidos entre 11.1 ± 0.1 (testosterona) y 0.2 ± 0.01 (ofloxacino). Los resultados obtenidos para los compuestos de la invención están en la tabla 3 y son la media ± DS de tres experimentos independientes.

TABLA 3

Permeabilidad (P_e, 10^{-6} cm s^{-1}) de los compuestos en el ensayo PAMPA-BBB y la predicción sobre su penetración en el SNC

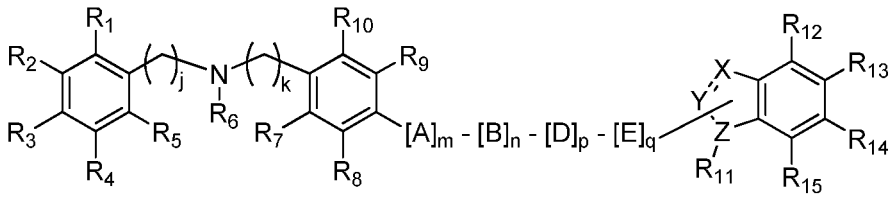
Comp.	P_e	Predicción[a]
1.1	5.4 ± 0.1	cns +
1.2	3.0 ± 0.1	cns +
1.3	5.1 ± 0.1	cns +
1.5	3.6 ± 0.1	cns +
1.7	4.1 ± 0.1	cns +
1.8	5.1 ± 0.1	cns +
1.9	4.9 ± 0.1	cns +
1.11	4.8 ± 0.1	cns +
1.12	4.9 ± 0.1	cns +
1.14	5.0 ± 0.1	cns +

[a]Compuestos con alta permeabilidad de la barrera hematoencefálica (cns+): $P_e > 2\ 10^{-6}$ cm s^{-1}

Una óptima penetración en el SNC es una propiedad esencial que deben poseer los fármacos diseñados para el tratamiento de patologías o condiciones que afectan al cerebro, como es la enfermedad de Alzheimer. Los resultados del ensayo PAMPA-BBB indican que los compuestos de la invención serían capaces de penetrar en el SNC y por lo tanto, serían capaces de alcanzar sus dianas terapéuticas situadas en el cerebro.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

R_1 a R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (sustituido o no-sustituido), cicloalquilo (sustituido o no-sustituido), alcoxilo (sustituido o no-sustituido), alquenilo (sustituido o no-sustituido), arilo (sustituido o no-sustituido), heteroarilo (sustituido o no-sustituido), COR_a, $C(O)OR_a$, $C(O)NR_aR_b$, $C=NR_a$, CN, OR_a, $OC(O)R_a$, $S(O)_r$-R_a, NR_aR_b, $NR_aC(O)R_b$, NO_2, $N=CR_aR_b$ o halógeno;

R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (sustituido o no-sustituido), cicloalquilo (sustituido o no-sustituido), alcoxilo (sustituido o no-sustituido), alquenilo (sustituido o no-sustituido), arilo (sustituido o no-sustituido), heteroarilo (sustituido o no-sustituido), o halógeno, con la condición de que no son halógenos cuando están unidos a un N.

r se selecciona entre 0, 1 ó 2.

j y k son números que se seleccionan independientemente entre 1 y 8.

A, B, D y E se seleccionan independientemente entre CR_aR_b, $CR_a=CR_b$, CO, O, S, o NR_a; donde R_a y R_b se definen como anteriormente;

m, n, p, y q son números que se seleccionan independientemente de un valor entre 0 y 10, con la condición de que su suma sea al menos cuatro, $m+n+p+q \geq 4$

X e Y se seleccionan independientemente entre CH o N; Z se selecciona entre CH, O, S o N, con la condición de que al menos uno de X, Y o Z es un heteroátomo;

cuando Z es C o N, entonces R_{11} se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o ariloxi sustituido o no sustituido;

cuando Z es O o S, entonces R_{11} no existe.

el espaciador $[A]_m$-$[B]_n$-$[D]_p$-$[E]_q$ es adecuado como sustituyente en X o Y cuando X o Y son C, los cuales son C en lugar de CH.

o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un pro-fármaco o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde R_3-R_5 y R_7-R_{10} son H.

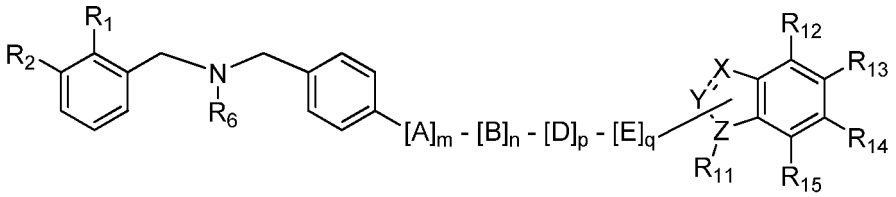
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde R_6 es alquilo C_1-C_4.

4. Compuesto según la reivindicación 3 donde R_6 es CH_3.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde j y k son 1.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno o alcoxilo.

7. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1:



Fórmula (II)

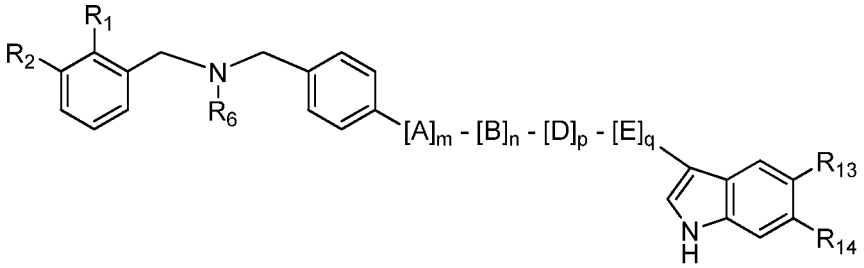
donde R_1, R_2, R_6, R_{11}-R_{15}, A, B, D, E, m, n, p, q, W, X, Y y Z se definen como en la reivindicación 1.

8. Compuesto según la reivindicación 7 donde uno de X e Y es C y el otro es CH.

9. Compuesto según la reivindicación 8 donde Z es N.

10. Compuesto según la reivindicación 9 donde R_{11}, R_{12} y R_{15} son H.

11. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 1:



Fórmula (III)

donde R_1, R_2, R_6, R_{13}, R_{14}, A, B, D, E, m, n, p, q se definen como en la reivindicación 1.

12. Compuesto según la reivindicación 11 donde R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, OH, o alcoxilo.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde m+n+p+q es un valor que se selecciona entre 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10.

14. Compuesto según la reivindicación 13 donde m+n+p+q es 4.

15. Compuesto según la reivindicación 13 donde el espaciador $[A]_m$-$[B]_n$-$[D]_p$-$[E]_q$ se selecciona entre las fórmulas $(CH_2)_rCO$-NR_a-$(CH_2)_s$-, -$(CH_2)_r$-NR_a-CO-$(CH_2)_s$-, $(CH_2)_r$-CO-O-$(CH_2)_s$-, -$(CH_2)_r$-O-CO-$(CH_2)_s$-, donde R_a se define como en la reivindicación 1; r y s se seleccionan independientemente de un valor entre 0 y 8.

16. Compuesto según la reivindicación 15 donde el espaciador tiene la fórmula -$(CH_2)_r$-CO-NR_a-$(CH_2)_s$-.

17. Compuesto según la reivindicación 16 donde r es 0 y s es 2.

18. Compuesto según la reivindicación 17 donde R_a es H.

19. Compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

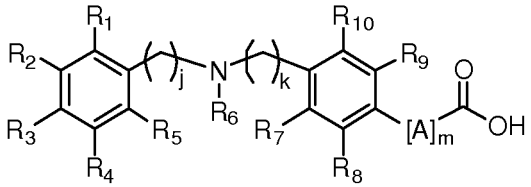
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-((bencil(metil)amino)metil)benzamida;
- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;

- 4-((Bencil(metil)amino)metil)-*N*-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((2-clorobencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- 4-(((2-Clorobencil)(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((3-clorobencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- 4-(((3-Clorobencil)(metil)amino)metil)-*N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- 4-(((3-Clorobencil)(metil)amino)metil)-*N*-(2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)benzamida;
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((2-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- *N*-(2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(((2-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- *N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-(((3-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida;
- *N*-(2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-4-(((3-metoxibencil)(metil)amino)metil)benzamida;

o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un solvato del mismo.

20. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

a) Disolver un compuesto de fórmula (IV):

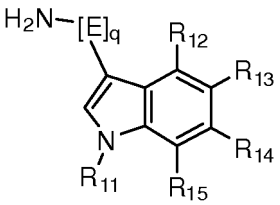


Fórmula (IV)

donde R_1-R_{10}, $[A]_m$, j y k se definen como en la reivindicación 1, en dimetilformamida anhidra.

b) Añadir trietilamina y benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) a la disolución de la etapa (a) bajo condiciones inertes.

c) Disolver un compuesto de fórmula (V)



Fórmula (V)

en dimetilformamida anhidra,

d) Hacer reaccionar la disolución obtenida en la etapa (b) con la disolución obtenida en la etapa (c) a temperatura ambiente.

21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Composición según la reivindicación 21 que comprende además otro principio activo.

23. Uso de al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento.

24. Uso de al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden cognitivo que se selecciona entre demencia senil, demencia cerebrovascular, alteración leve del conocimiento, trastornos del déficit de atención, enfermedades de demencia neurodegenerativa asociada a agregaciones de proteínas aberrantes como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades de prion como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la poliglutamina, tauopatías como enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva o amiloidosis sistémica.

25. Uso según la reivindicación 24 donde el desorden cognitivo es la enfermedad de Alzheimer.

26. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25 para administración oral.

27. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 como reactivo en ensayos biológicos.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 200930936

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **30.10.2009**

(32) Fecha de prioridad: **00-00-0000**
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
A	F BELLUTI et al., European Journal of Medicinal Chemistry 2009, vol 44, págs 1341-1348. "Design, synthesis and evaluation of benzophenone derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitors", todo el documento.	1-27

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
24.09.2010	P. Fernández Fernández	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 209/12 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07C 211/27 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07C, A61K

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

INVENES, EPODOC,WPI,CAS,REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.09.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-27	**SÍ**
	Reivindicaciones	_____	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-27	**SÍ**
	Reivindicaciones	_____	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial.** Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	European Journal Medicinal Chemistry 2009, vol 44, págs 1341-1348	03-2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los derivados de bis(aralquil)amino de fórmula I (reivindicación 1) y más concretamente a los derivados de fórmulas II y III (reivindicaciones 7 y 11), al procedimiento para su obtención (reivindicación 20) y su uso como inhibidores duales de acetilcolinesterasa para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga análogos de donepezilo inhibidores de acetilcolinesterasa basados en inhibidores duales que contienen un resto aromático y una amina terciaria conectados por un espaciador, ver página 1342 figura 1 fórmula 1; su síntesis y actividad anticolinesterasa. Aunque los compuestos divulgados en D1 son los más próximos a los de la solicitud éstos se diferencian en la estructura del espaciador, pues en los compuestos divulgados en D1 es un grupo C=O y en los de la solicitud se utilizan otros espaciadores tales como CH2-CO-NR-CH2, CH2-NR-CO-CH2,...: ver reivindicaciones 15 y 16 de la solicitud.
Por tanto, se considera que las reivindicaciones 1-27 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva, tal como establecen los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.