



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 365 316**

② Número de solicitud: 201030404

⑤ Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **18.03.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
29.09.2011

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 40 %)
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad Autónoma de Barcelona (Titular al 35 %) y
Universidad de Barcelona (Titular al 25 %)

⑦ Inventor/es: **Samadi, Abdelouahid;**
Marco Contelles, José Luis;
Bolea Tomás, Irene;
Luque Garriga, Francisco Javier y
Unzeta López, Mercedes

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤ Título: **Nuevos derivados de propargilamina con capacidad neuroprotectora para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.**

⑤ Resumen:

Nuevos derivados de propargilamina con capacidad neuroprotectora para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

La presente invención se refiere a una serie de derivados de *N*-metil-*N*-{[(1-metil-5-alcoxi)-1*H*-indol-2-il]metil}prop-2-ino-1-amina, que son inhibidores multipotentes de las enzimas monoaminoxidasas A y B, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, con posible aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica, como fármacos para curar, detener o paliar enfermedades neurodegenerativas, tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

ES 2 365 316 A1

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de propargilamina con capacidad neuroprotectora para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

5

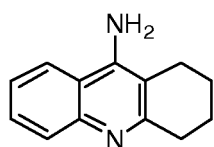
Estado de la técnica anterior

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.

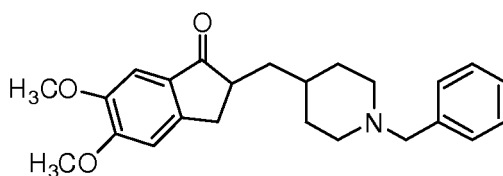
15

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 EA:

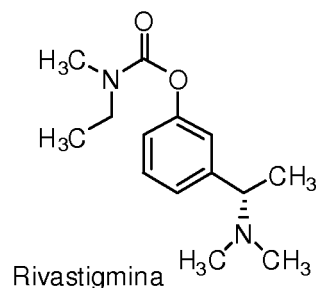
25



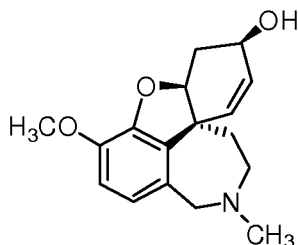
Tacrina



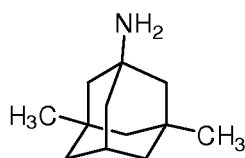
Donepezilo



Rivastigmina



Galantamina



Memantina

50

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.

55

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 ($A\beta$), estableciendo complejos AChE- $A\beta$ que son más tóxicos que el propio $A\beta$ 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 interactuar 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 $A\beta$ (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).

65

La inhibición de las monoaminooxidasas se ha considerado una interesante propiedad farmacológica a tener muy en cuenta al diseñar nuevos fármacos para el posible tratamiento de la EA y de Parkinson, dado que durante la reacción de desaminación de las aminas neurotransmisoras, como adrenalina, dopamina y serotonina, catalizada por las MAOs, se

genera agua oxigenada (H₂O₂) que es una fuente de radicales libres oxigenados, agentes muy tóxicos, y responsables del *stress* oxidativo que afecta muy negativamente a las neuronas en la AD y de Parkinson (Schneider, L. S. *et al. Am. J. Psychiatry* 1993, 18, 321-323; Marin, D. B. *et al. Psychiatry Res.* 1995, 58, 181-189; Alper, G. *et al. Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 9, 247-252).

5

Descripción de la invención

La presente invención describe una serie de derivados de *N*-metil-*N*-{[(1-metil-5-alcoxi)-1*H*-indol-2-il]metil}prop-2-ino-1-amina, que presentan actividad inhibitoria de las enzimas monoaminoxidasas A y B, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, implicadas en procesos bioquímicos relacionados con el desarrollo de síntomas de algunas enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

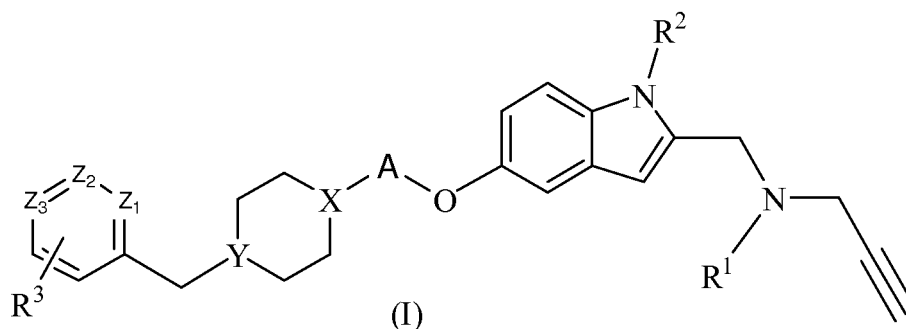
10

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

15

20

25



30

donde,

R¹ y R² se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₁₀,

35

R³ se selecciona entre H, -OR₄, N, -CN, -C(O)R₄, -C(O)OR₄, -C(O)NR₄R₅, -C=NR₄, -OC(O)R₄, -NR₄R₅, -NR₄C(O)R₅, -NO₂, -N=CR₄R₅, halógeno o alquilo C₁-C₁₀,

donde R₄ y R₅ se seleccionan entre H, alquilo, alqueno, cicloalquilo o arilo.

40

X, Y, Z₁, Z₂ y Z₃ se seleccionan independientemente entre CH o N,

A se selecciona entre (CH₂)_n, NH, O y CO, donde n es un número entero de 1 a 6,

o sus sales, isómeros o solvatos.

45

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, *tert*-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, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

50

El término "alqueno" 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 alquenos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

55

"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, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

60

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 alcocarbonilo.

65

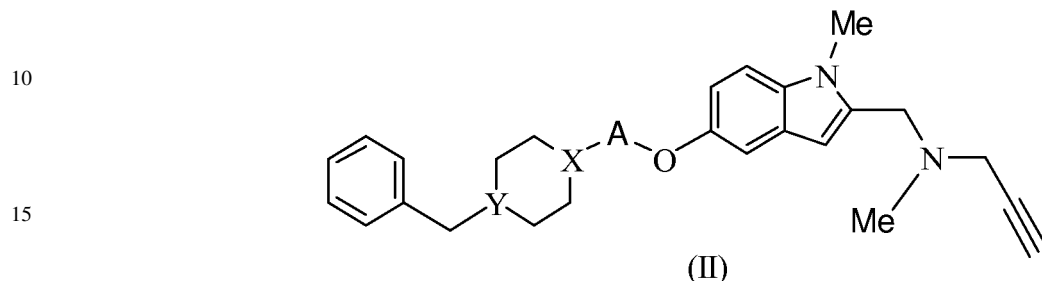
En una realización preferida, es CH.

ES 2 365 316 A1

En otra realización preferida, R₃ es H.

En otra realización preferida, R¹ y R² son independientemente un alquilo C₁-C₄.

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



20 donde

X e Y se seleccionan independientemente entre CH o N,

25 A se selecciona entre (CH₂)_n, NH, O y CO, donde n es un número entero de 1 a 6, o sus sales, isómeros o solvatos.

30 En una realización preferida, A es un grupo (CH₂)_n donde n es un número entero de 1 a 4.

En otra realización preferida, X es N.

En otra realización preferida, Y es N.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que se selecciona de la siguiente lista:

- 40 ■ Dihidrocloruro de N-((5-(2-(4-bencilpiperidin-1-ilo)etoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- Dihidrocloruro de N-((5-(3-(4-bencilpiperidin-1-ilo)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- 45 ■ Trihidrocloruro de N-((5-(3-(4-bencilpiperacín-1-ilo)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- Dihidrocloruro de N-((5-((1-bencilpiperidin-4-ilo)metoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- 50 ■ Dihidrocloruro de N-((5-(2-(1-bencilpiperidin-4-ilo)etoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- Dihidrocloruro de N-((5-(3-(1-bencilpiperidin-4-ilo)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- 55 ■ Dihidrocloruro de N-((5-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilo)butoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina

o sus sales, isómeros o solvatos.

60 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
65 mezcla de isómeros, como diastereoisómeros, 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.

ES 2 365 316 A1

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, isómeros 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, isómeros o solvatos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según definido anteriormente y al menos un adyuvante, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, esta composición además comprende otro principio activo.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sales, isómeros o solvatos de los mismos, 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, isómeros o solvatos.

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.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, isómeros 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 farmacéutica 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 otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

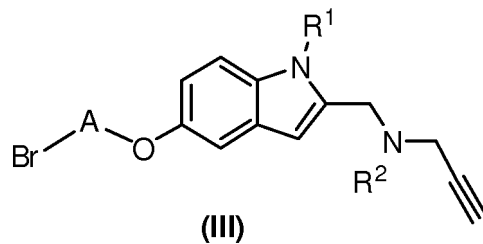
En una realización preferida, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre demencia senil, demencia cerebrovascular, déficit cognitivo leve, desórdenes de déficit de atención, enfermedades neurodegenerativas asociadas a agregaciones de proteínas aberrantes como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker. En una realización aún más preferida, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson o 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.

ES 2 365 316 A1

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III):

5



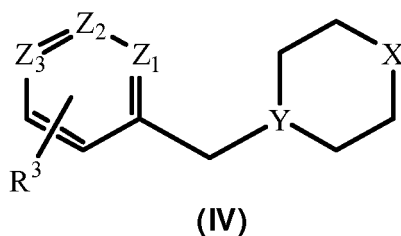
10

15

donde R^1 , R^2 y A se definen como anteriormente,

con un compuesto de fórmula (IV):

20



25

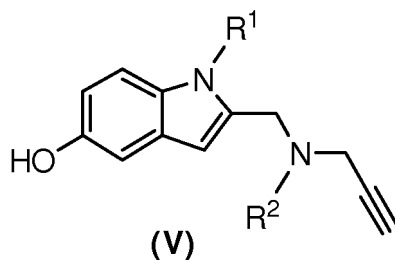
30

donde R^3 , X, Y y Z_1 , Z_2 y Z_3 se definen como anteriormente.

35

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

40



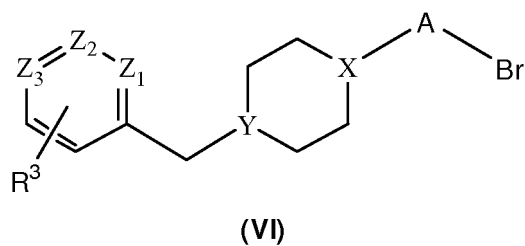
45

50

donde R^1 y R^2 se definen como anteriormente,

y un compuesto de fórmula (VI):

55



60

65

donde R^3 , A, X, Y, Z_1 , Z_2 y Z_3 se definen como anteriormente.

ES 2 365 316 A1

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 y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

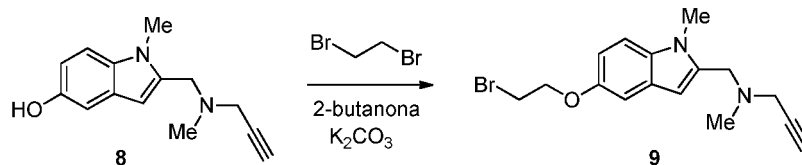
Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

1. Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

Todos los disolventes anhidros se destilaron usando un sistema de purificación de disolventes *Pure solv* modelo PS-400-3-MD. Los puntos de fusión (no están corregidos), y se han medido en un microscopio de tipo Kofler (Reicher Jung Thermovar). Los espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C , se realizaron en un aparato Varian Inova-300 (300 MHz), Mercury-400 (400 MHz), Varian Inova-400 (400 MHz) y Unity-500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referenciados a la señal residual del disolvente utilizado [CDCl_3 : 7.27 (D), 77.2 (C) ppm; CD_3OD : 4.84 (D), 49.05 (C) ppm]. La multiplicidad de las señales (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c: cuadruplete, q, quintuplete; m, multiplete), el número de protones (deducidos por integración), el valor de las constantes de acoplamiento J (en hercios) y la asignación estructural, inferida del estudio de experimentos bidimensionales (^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC, ^1H , ^{13}C -HMBC). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro LC/MS HP-1100MSD con fuentes de ionización APCI y API-ES. Asimismo, en los casos indicados los espectros se registraron por impacto electrónico en un espectrómetro HP-5873MSD de inyección de muestra por sonda directa. Los espectros de infrarrojo se adquirieron en un aparato Perkin-Elmer Spectrum One en pastilla de KBr. Las bandas más significativas se indican en cm^{-1} . Los análisis elementales se han realizado en el Instituto de Química Orgánica (CSIC) con un analizador Heraeus CHN-O Rapid y se expresan en tantos por ciento. Las separaciones cromatográficas se han realizado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (0.063-0200 nm) a presión (flash) y en gradiente, utilizando como eluyente las mezclas detalladas en cada caso, o por cromatografía (cromatografía acelerada centrífuga radial) modelo 7924 con placas de sílice gel Merck 60 F₂₅₄₋₃₆₆. Para la cromatografía en capa fina se han usado cromatofolios PL de gel de sílice Merck F244.

1.1. Síntesis de 5-(2-bromoetoxi)indol (9)

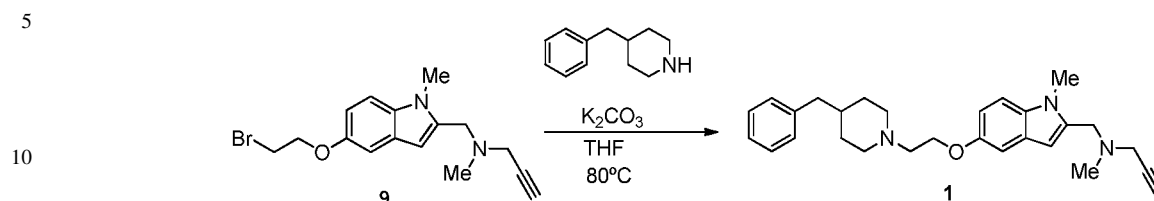


Una solución de 1-metil-2-[[metil(prop-2-ino-1-ilo)amino]metil]-1*H*-indol-5-ol (8) (0.215 g, 0.942 mmol), 1,2-dibromoetano (1.77 g, 9.42 mmol), y carbonato de potasio (0.65 g, 4.71 mmol) en 2-butanona (8 mL) se calentó a 85°C durante 6 h. La mezcla se evaporó en vacío y el residuo se extrajo con diclorometano (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de 4% metanol en diclorometano, para dar el compuesto 9 (117.3 mg, 37%).

R_f = 0.76 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 10/1); pf 75-77°C; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $\equiv\text{CH}$), 2.36 (s, 3H, N- CH_3), 3.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H, N- CH_2 - $\text{C}\equiv$), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H, - CH_2 -Br), 3.69 (s, 2H, N- CH_2), 3.75 (s, 3H, N- CH_3), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H, - CH_2 -O-), 6.36 (s, 1H, CH_3), 6.9 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H, CH_6), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH_4), 7.2 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH_7); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 29.6 (CH_2 -Br), 29.9 (N- CH_3), 41.5 (N- CH_3), 44.7 (- CH_2 - $\text{C}\equiv$), 51.7 (CH_2 -N), 69.1 (CH_2 -O), 73.5 ($\equiv\text{CH}$), 78.3 (- $\text{C}\equiv$), 102.15 (CH_3 ind), 104.42 (CH_4 ind), 109.7 (CH_7 ind), 112.2 (CH_6 ind), 127.4 (C_3 aind), 133.8 (C_7 aind), 137.3 (C_2 ind), 152.2 (C_5 ind); EM (IE) m/z (%): 131 (48), 160 (66) [$\text{M}-((\text{Br}(\text{CH}_2)_2)\text{-NCH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})^+$, 267 (100) [$\text{M}-\text{NCH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})^+$, 334 (25)[$\text{M}]^+$.

ES 2 365 316 A1

1.2. Síntesis del dihidrocloruro de *N*-{[5-[2-(4-bencilpiperidin-1-ilo)etoxi]-1-metil-1*H*-indol-2-ilo]metil}-*N*-metil-prop-2-ino-1-amina (1)



15 4-Bencilpiperidina (36 μ l, 0.2 mmol) se añadió a una suspensión de 9 (34 mg, 0.1 mmol) y carbonato de potasio (42 mg, 0.3 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó a 80°C, toda la noche en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió, y se vertió sobre agua (5 mL), y se extrajo con diclorometano (3x20 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de 3.3% metanol en diclorometano, para dar el compuesto 1 (33.5 mg, 77%).

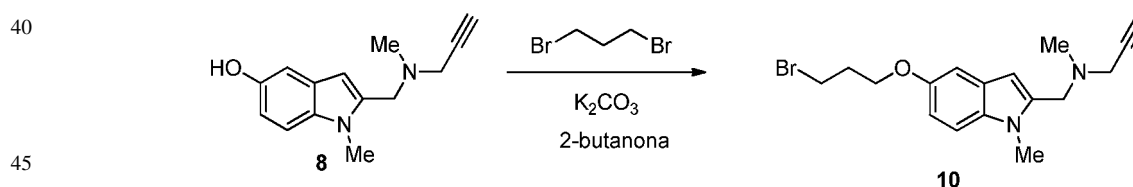
20

25 R_f = 0.49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (qd, J = 12.1 y 3.7 Hz, CH_2), 1.56 (m, CH), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, CH_2), 2.08 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 1H, CH_2), 2.31 (t, J = 2.3 Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, CH_2), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, CH_2), 3.034 (d, J = 11.7 Hz, CH_2), 3.32 (d, J = 2.3 Hz, 2H, CH_2), 3.68 (s, 2H, N- CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 6.35 (s, 1H, CH), 6.88 (dd, J = 8.8 y 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.25-7.31 (m, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 29.8 (CH_3), 32.0 (2x CH_2), 37.6 (CH), 41.5 (N CH_3), 43.1 (CH_2), 44.6 (CH_2), 51.7 (CH_2 -indol), 54.2 (2x CH_2), 57.6 (CH_2), 66.6 (CH_2 -O), 73.4 ($-\text{C}\equiv$), 78.3 ($\equiv\text{CH}$), 102.0 (CH3ind), 103.4 (CH4ind), 109.5 (CH7ind), 111.0 (CH6ind), 125.7 (CHPh), 127.4 (C3aind), 128.0 (2x CH_{Ph}), 129.0 (2x CH_{Ph}), 133.3 (C7aind), 137.0 (C2ind), 140.60 (C1'Ph), 152.96 (C5ind); EM (IE) m/z (%): 188 (100), 202 (42), 429 (6)[M] $^+$. (1).

30

2xHCl: pf 218-220°C; IR (KBr) ν 3421, 3189, 2929, 2498, 1619, 1486, 1208, 1163 cm^{-1} . Anal. Calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} + 2/3\text{H}_2\text{O}$: C, 65.36; H, 7.51; N, 8.17; Cl, 13.78. Encontrado: C, 65.08; H, 7.74; N, 8.40; Cl, 12.34.

35 1.3. Síntesis de 5-(3-bromopropoxi)-indol (10)



50 Siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto 9, 1-metil-2-[[metil(prop-2-ino-1-ilo)amino]metal]-1*H*-indol-5-ol 8 (21 mg, 0.092 mmol), se transformó en el producto 10 (25.4 mg, 80%).

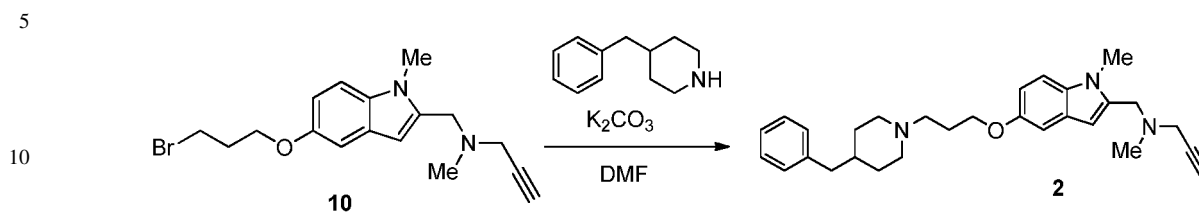
55 R_f = 0.62 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 10/1); pf 71-72°C; IR (KBr) ν 3275, 1488, 1468, 1206, 1026 cm^{-1} ; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (t, J = 2.4 Hz, 1H, $\equiv\text{CH}$), 2.33 [t, J = 5.9 Hz, CH_2 -(CH_2O)], 2.36 (s, 3H, N- CH_3), 3.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH_2 - $\text{C}\equiv$), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Br}$), 3.69 (s, 2H, ind- CH_2 -N), 3.75 (s, 3H, N- CH_3), 4.14 (t, J = 5.8 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6.35 (s, 1H, CH3), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, CH6), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH4), 7.2 (d, J = 8.9 Hz, 1H, CH7); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 29.8 (N- CH_3), 30.3 (CH_2 -Br), 32.6 (CH_2 - CH_2O), 41.5 (N- CH_3), 44.6 (CH_2 - $\text{C}\equiv$), 51.7 (CH_2 -N), 66.3 (CH_2 -O), 73.4 ($\equiv\text{CH}$), 78.3 ($-\text{C}\equiv$), 102.1 (CH3ind), 103.6 (CH4ind), 109.6 (CH7ind), 111.9 (CH6ind), 127.2 (C3aind), 133.5 (C7aind), 137.1 (C2ind), 152.8 (C5ind); EM (IE) m/z (%): 131 (60), 160 (100) [$\text{M}-(\text{Br}(\text{CH}_2)_3)-\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$] $^+$, 227 (7) [$\text{M}-(\text{Br}(\text{CH}_2)_3)$] $^+$, 281 (96) [$\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$] $^+$, 348 (21)[M] $^+$. Anal. Calcd. para ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$) (348,0837): C, 58.46; H, 6.06; Br, 22.88; N, 8.02. Encontrado: C, 58.49; H, 6.08; Br, 22.11; N, 8.23.

60

65

ES 2 365 316 A1

1.4. Síntesis del dihidrocloruro de *N*-((5-(3-(4-bencilpiperidin-1-ilo)propoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-ilo)metil)-*N*-metilprop-2-ino-1-amina (2)

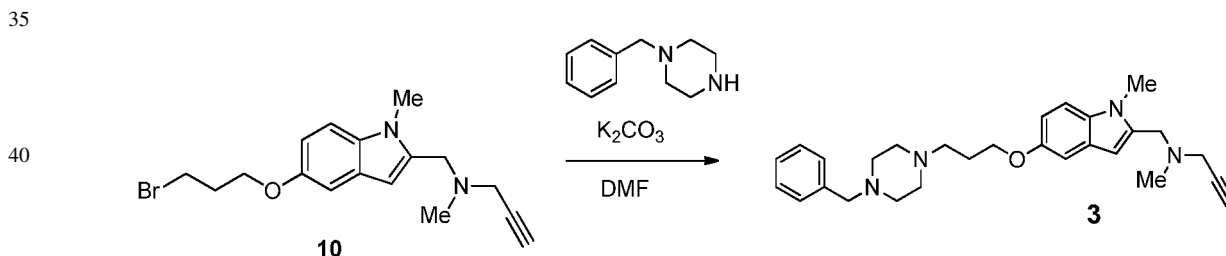


15 Siguiendo el mismo procedimiento que para la preparación del compuesto 2, a partir de 4-bencilpiperidina (0.11 mL, 0.63 mmol, 2 equiv) y el compuesto 10 (111 mg, 0.31 mmol, 1equiv), se obtuvo el producto 2 (89.2 mg, 64%): $R_f = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1); pf 82-83°C; IR (KBr) ν 3274, 2923, 1619, 1487, 1469, 1390, 1205, 1133, 1027 cm^{-1} ; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (qd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, CH_2), 1.55 (m, CH), 1.66 (d, $J = 12.7$ Hz, CH_2), 1.92-2.08 (m, 4H, 2x CH_2), 2.29 (t, $J = 2.3$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.55 (d, $J = 6.7$ Hz, CH_2), 2.59 (t, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 3.02 (d, $J = 11.4$ Hz, CH_2), 3.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, CH_2O), 3.67 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.73 (s, 3H, CH_3), 4.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}$), 6.32 (s, 1H, CH3ind), 6.83 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, CH6ind), 7.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH4ind), 7.12-7.21 (m, 4H), 7.25-7.31 (m, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 26.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 31.7 (2x CH_2), 37.7 (CH), 41.5 (N- CH_3), 43.0 (CH_2), 44.7 (CH_2), 51.7 (CH_2), 53.8 (2x CH_2), 55.7 (CH_2), 67.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 73.4 ($-\text{C}\equiv$), 78.3 ($\equiv\text{CH}$), 102.0 (CH3ind), 103.4 (CH4ind), 109.5 (CH7ind), 111.9 (CH6ind), 125.7 (CHPh), 127.4 (C3aind), 128.1 (2x CHPh), 129.0 (2x CHPh), 133.3 (C7aind), 137.0 (C2ind), 140.5 (C1'Ph), 153.1 (C5ind); EM (ES) m/z (%): 188 (99), 444 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 445 (40) $[\text{M}+2\text{H}]^+$, 466 (2) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. Calcd. para ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$) (348,0837): C, 78.51; H, 8.41; N, 9.47. Encontrado: C, 78.63; H, 8.59; N, 9.44. 2. **2xHCl**: pf 216-218°C; IR (KBr) ν 3196, 2931, 2559, 2509, 1619, 1485, 1472, 1454, 1250, 1211, 1162 cm^{-1} .

20

25

1.5. Síntesis del trihidrocloruro de *N*-{(5-[3-(4-bencilpiperacin-1-ilo)propoxi]-1-metil-1*H*-indol-2-ilo)metil)-*N*-metilprop-2-ino-1-amina (3)



45 Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de 1-bencilpiperacina (0.148 g, 0.845 mmol) y 5-(3-bromopropoxi)-indol (10) (0.147 g, 0.422 mmol) se obtuvo el producto 3 (0.16 g, 85%):

50 $R_f = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1); pf 103-4°C; IR (KBr) ν 3138, 2958, 2943, 2806, 2762, 1621, 1492, 1480, 1207, 1159, 1003 cm^{-1} ; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.01 [m, 2H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{O})$], 2.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.36 (s, 3H, N- CH_3), 2.53 (m, 8H, 4x CH_2), 3.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 3.54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.69 (s, 2H, CH_2Ph), 3.75 (s, 3H, N- CH_3), 4.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}$), 6.35 (s, 1H, CH3ind), 6.88 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, CH6ind), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH4ind), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH7ind) 7.25-7.37 (m, 5H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 26.9 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{O})$], 29.8 (N- CH_3), 41.5 (N- CH_3), 44.6 (CH_2), 51.7 (CH_2), 53.0 (2x CH_2), 53.1 (CH_2), 55.3, 63.0, 67.1 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 73.4 ($-\text{C}\equiv$), 78.3 ($\equiv\text{CH}$), 101.9 (CH^3_{ind}), 103.2 (CH4ind), 109.5 (CH7ind), 111.9 (CH6ind), 126.9 (CHPh), 127.4 (C3aind), 128.1 (2x CHPh), 129.1 (2x CHPh), 133.2 (C7aind), 136.9 (C2ind), 138.0 (C1'Ph), 153.1 (C5ind); EM (ES) m/z (%): 445 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 467 (2) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. Calcd. para ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$): C, 75.64; H, 8.16; N, 12.60. Encontrado: C, 75.39; H, 8.40; N, 12.52. 3. **3xHCl**: pf 227-230°C; IR (KBr) ν 3195, 2953, 2561, 2516, 2442, 1620, 1485, 1472, 1442, 1211, 1163 cm^{-1} . Anal. Calcd. para ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O} + 1/2(\text{H}_2\text{O})$) (561.21): C, 59.73; H, 7.16; N, 9.95; Cl, 18.89. Encontrado: C, 59.59; H, 7.49; N, 10.20; Cl, 18.53.

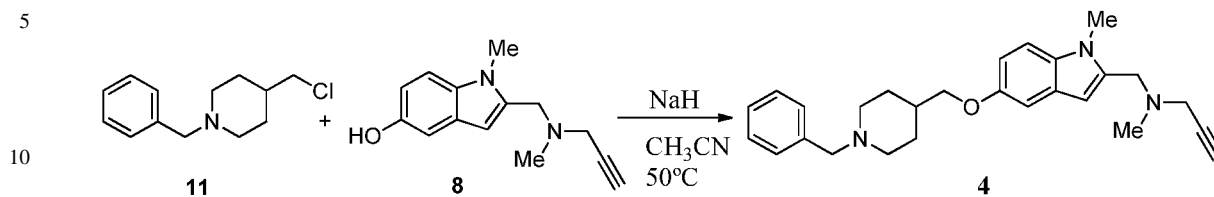
55

60

65

ES 2 365 316 A1

1.6. Síntesis del dihidrocloruro de *N*-{5-((1-bencilpiperidin-4-ilo)metoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-ilo)metil}-*N*-metilprop-2-ino-1-amina (4)



15 A una disolución de 1-metil-2-{{[metil(prop-2-ino-1-ilo)amino]metal}-1*H*-indol-5-ol 8 (0.21 g, 0.94 mmol) y 1-bencil-4-(clorometil)piperidina 11 (0.33 g, 1.51 mmol, 1.5 equiv) en acetonitrilo (5 mL) seco se añadió NaH (60%) (120 mg, 3 equiv) (previamente lavado con hexano y seco) en diferentes porciones. La mezcla se calentó a 50°C, durante 10 h en atmósfera de argón. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó con agua, y se extrajo con diclorometano (3x20 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de 1% metanol en diclorometano, para dar el compuesto 4 (126.3 mg, 32 %).

20

R_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH, 10/1); pf 123-5°C; IR (KBr) ν 3252, 2938, 2913, 1620, 1489, 1466, 1195, 1163, 1029, 1008 cm⁻¹; RMN DEH (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39-1.49 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 3H), 2.02 (t, *J* = 16 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 2.2 Hz, C≡CH), 2.35 (s, 3H, N-CH₃), 2.95 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.31 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz, CH₂-C≡CH), 3.53 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.68 (s, 2H, ind-CH₂-N), 3.73 (s, 3H, N-CH₃), 3.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, O-CH₂-), 6.34 (s, 1H, CH-3), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, CH-6), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CH-4), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH-7), 7.24-7.35 (m, 5H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 29.1 (2xCH₂), 29.8 (ind-CH₃), 35.9 (CH-piperidina), 41.5 (N-CH₃), 44.6 (CH₂-C≡), 51.7 (Ind-CH₂-N), 53.4 (2 x CH₂), 63.4 (Ph-CH₂), 54.0 (2xCH₂), 63.4 (CH₂-Ph), 73.4 (≡CH), 73.6 (CH₂-O), 78.4 (-C≡), 102.0 (CH₃ind), 103.3 (CH₄ind), 109.5 (CH₇ind), 111.9 (CH₆ind), 126.8 (CH₄'Ph), 127.5 (C₃aind), 128.1 (2xCHPh), 129.1 (2xCHPh), 133.3 (C₇aind), 137.8 (C₂ind), 138.3 (C₁'Ph), 153.3 (C₅ind); EM (ES) *m/z* (%): 416 (100) [M+H]⁺, 438 (2) [M+Na]⁺.

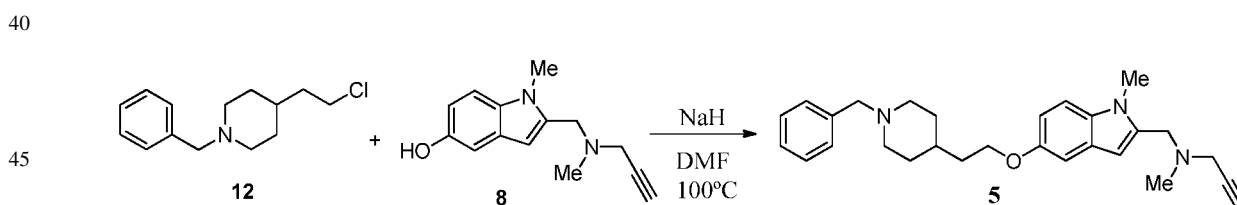
25

30

4. **2xHCl**: pf 230-3°C; IR (KBr) ν 3423, 3200, 2933, 2511, 1620, 1486, 1466, 1208. cm⁻¹; Anal. Calcd. para C₂₇H₃₅Cl₂N₃O: C, 66.39; H, 7.22; N, 8.60; Cl, 14.52. Encontrado: C, 66.21; H, 7.43; N, 8.63; Cl, 14.42.

35

1.7. Síntesis del dihidrocloruro de *N*-{5-((2-(1-bencilpiperidin-4-ilo)eto)metoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-ilo)metil}-*N*-metilprop-2-ino-1-amina (5)



50 Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de 1-bencil-4-(2-cloroetil)piperidina 12 (0.25 g, 1.05 mmol, 1.5 equiv) y 1-metil-2-{{[metil(prop-2-ino-1-ilo)amino]metal}-1*H*-indol-5-ol 8 (160 mg, 0.7 mmol) en DMF (5 mL) seco, se obtuvo el producto 5 (0.216 g, 72%): R_f = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH, 10/1); pf 86-7°C;

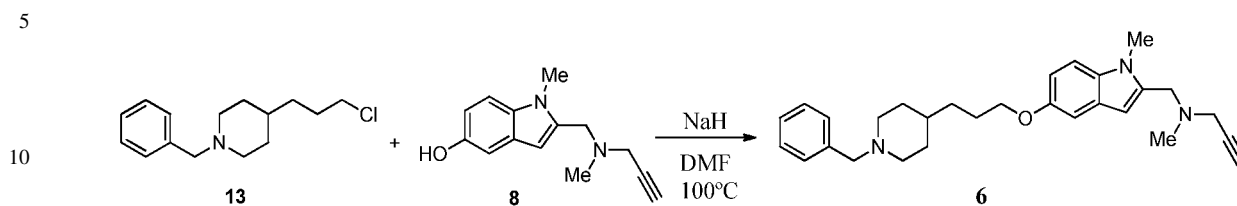
55 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31-1.41 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, CH), 1.72-1.77 (m, 4H), 2.0 (t, *J* = 10.8, 2H), 2.29 (t, *J* = 2.3 Hz, C≡CH), 2.34 (s, 3H, N-CH₃), 2.91 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.31 (d, 2H, *J* = 2.3 Hz, CH₂-C≡CH), 3.52 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.67 (s, 2H, N-CH₂), 3.74 (s, 3H, N-CH₃), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂-), 6.33 (s, 1H, CH-3), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, CH-6), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH-4), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH-7), 7.23-7.34 (m, 5H); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 30.1 (N-CH₃), 32.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 36.2 (CH₂), 41.8 (N-CH₃), 44.9 (CH₂-C≡CH), 52.0 (CH₂-ind), 53.9 (2xCH₂), 63.6 (CH₂-Ph), 66.7 (CH₂-O), 73.68 (≡CH), 78.6 (-C≡), 102.0 (CH₃ind), 103.5 (CH₄ind), 109.5 (CH₇ind), 112.2 (CH₆ind), 127.2 (CHPh), 127.7 (C₃aind), 128.3 (2xCHPh), 129.5 (2xCHPh), 133.6 (C₇aind), 137.2 (C₂ind), 138.4 (C₁'Ph), 153.5 (C₅ind); EM (IE) *m/z* (%): 91 (48) [PhCH₂]⁺, 202 (100), 361 (3) [M - NCH₃CH₂C≡CH]⁺, 429 (4) [M]⁺. Anal. Calcd. para (C₂₈H₃₅N₃O) (429,2780): C, 78.28; H, 8.21; N, 9.78. Encontrado: C, 77.99; H, 8.45; N, 9.79.

60

65 5. **2xHCl**: pf 221-3°C; IR (KBr) ν 3424, 3195, 2928, 2561, 2506, 1619, 1486, 1471, 1210 cm⁻¹; Anal. Calcd. Para C₂₈H₃₇Cl₂N₃O + 1/3H₂O: C, 66.13; H, 7.47; N, 8.26; Cl, 13.94. Encontrado: C, 66.04; H, 7.89; N, 8.59; Cl, 13.84.

ES 2 365 316 A1

1.8. Síntesis del dihidrocloruro de Dihidrocloruro de *N*-((5-(3-(1-bencilpiperidin-4-ilo)propoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-ilo)metil)-*N*-metilprop-2-ino-1-amina (6)



15

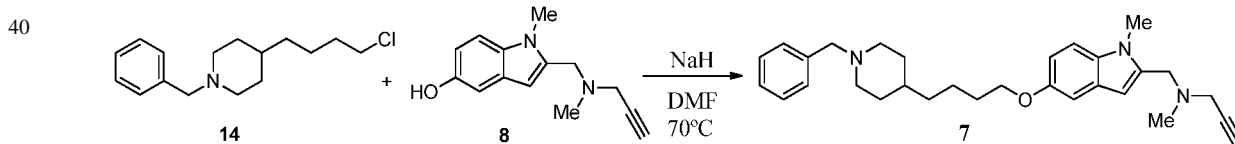
20

25

30

Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de 1-bencil-4-(3-cloropropil)piperidina 13 (0.36 g, 1.44 mmol, 1.5 equiv) y 1-metil-2-([metil(prop-2-ino-1-ilo)amino)metil]-1*H*-indol-5-ol 8 (0.22 g, 0.96 mmol) en DMF (5 mL) seco, se obtuvo el producto 6 (0.268 g, 63%): $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20/1); pf 90-1°C; IR (KBr) ν 3265, 2935, 2908, 2799, 2760, 1619, 1489, 1471, 1395, 1269, 1204, 1190, 1160, 1029 cm^{-1} ; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.31 (m, 3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.41-1.46 (m, 2H, $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 1.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.83 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$), 1.97 (t, $J = 12$ Hz, 2H, CH_2), 2.31 (t, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.36 (s, 3H, N- CH_3), 2.91 (d, $J = 10.8$ Hz, CH_2), 2.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.52 (s, 2H, CH_2-Ph), 3.69 (s, 2H, ind- CH_2), 3.75 (s, 3H, ind- CH_3), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, O- CH_2 -), 6.35 (s, 1H, CH-3), 6.85 (dd, $J = 8.8$ y 2.3 Hz, 1H, CH-6), 7.05 (d, $J = 2.14$ Hz, 1H, CH-4), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH-7), 7.25-7.35 (m, 5H, Ph); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 26.7 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$), 29.8 (ind-N- CH_3), 32.2 (2CH_2), 32.8 [$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{O}$], 35.5 (CH-piperidina), 41.5 (N- CH_3), 44.6 ($\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 51.7 (ind- CH_2), 53.8 ($2\times\text{CH}_2$), 63.4 (CH_2-Ph), 69.0 (CH_2-O), 73.4 ($\equiv\text{CH}$), 78.3 ($-\text{C}\equiv$), 102.0 (CH3ind), 103.3 (CH4ind), 109.5 (CH7ind), 112.0 (CH6ind), 126.8 (CHPh), 127.4 (C3aind), 128.0 ($2\times\text{CHPh}$), 129.2 ($2\times\text{CHPh}$), 133.32 (C7aind), 136.9 (C2ind), 138.3 (C1'Ph), 153.26 (C5ind); EM (IE) m/z (%): 91 (77) [PhCH_2] $^+$, 352 (22) [$\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}$] $^+$, 374 (100) [$\text{M} - \text{NCH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$] $^+$, 404 (7) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$] $^+$, 428 (5) [$\text{M} - \text{CH}_3$] $^+$, 443 (40)[M] $^+$. Anal. Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$: C, 78.51; H, 8.41; N, 9.47. Encontrado: C, 78.36; H, 8.31; N, 9.23. 6. **2xHCl**: pf 203-5°C; IR (KBr) ν 3193, 2937, 2512, 1619, 1486, 1469, 1209 cm^{-1} . Anal. Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: (516.55): C, 67.43; H, 7.61; N, 8.13; Cl, 13.73. Encontrado: C, 67.38; H, 7.81; N, 8.02; Cl, 13.13.

1.9. Síntesis del dihidrocloruro de Dihidrocloruro de *N*-((5-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilo)butoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-ilo)metil)-*N*-metilprop-2-ino-1-amina (7)



50

55

60

65

Siguiendo el mismo procedimiento, pero a partir de 1-bencil-4-(4-clorobutil)piperidina 14 (0.5 g, 1.88 mmol, 1.2 equiv) y 1-metil-2-([metil(prop-2-ino-1-ilo)amino)metil]-1*H*-indol-5-ol 8 (0.358 g, 1.56 mmol) en DMF (8 mL) seco, se obtuvo el producto 7 (0.547 g, 76%): $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20/1); pf 93-4°C; IR (KBr) ν 3260, 2937, 2918, 1619, 1489, 1472, 1203, 1193, 1160, 1008 cm^{-1} ; RMN de ^1H - (500 MHz, CDCl_3) δ 1.22-134 [m, 4H, $\text{CH}_2\text{pip} + \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3$], 1.45-1.51 (m, 2H, $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 1.66 (br d, $J = 9.4$ Hz, CH_2pip), 1.73-183 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$) 1.85-2.00 (m, CH_2pip), 2.28 (t, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.34 (s, 3H, N- CH_3), 2.88 (d, $J = 10.5$ Hz, CH_2pip), 3.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.49 (s, 2H, CH_2-Ph), 3.67 (s, 2H, CH_2-N), 3.73 (s, 3H, N- CH_3), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 6.32 (s, 1H, CH-3), 6.85 (dd, $J = 8.8$ y 2.4 Hz, 1H, CH6ind), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH4ind), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH7ind), 7.23-7.32 (m, 5H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 23.3 [$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{O}$], 29.7 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$), 29.8 (Nind- CH_3), 32.3 ($2\times\text{CH}_2\text{pip}$), 35.69 (CH), 36.3 $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3\text{O}$], 41.7 (N- CH_3), 44.7 ($\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$), 51.8 (N- CH_2-ind), 53.9 ($2\times\text{CH}_2\text{pip}$), 63.5 (CH_2-Ph), 68.8 (CH_2-O), 73.4 ($\equiv\text{CH}$), 78.4 ($-\text{C}\equiv$), 102.0 (CH3ind), 103.4 (CH4ind), 109.5 (CH7ind), 112.0 (CH6ind), 126.8 (CHPh), 127.5 (C3aind), 128.1 ($2\times\text{CHPh}$), 129.2 ($2\times\text{CHPh}$), 133.3 (C7aind), 137.0 (C2ind), 138.5 (C1'Ph), 153.52 (C5ind); EM (IE) m/z (%): 91 (55) [PhCH_2] $^+$, 172 (71), 228 (45), 366 (41) [MBz] $^+$, 388 [$\text{M} - \text{NCH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$] $^+$, 418 (8) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$] $^+$, 457 (26) [M] $^+$. Anal. Calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}$: C, 78.73; H, 8.59; N, 9.18. Encontrado: C, 78.65; H, 8.71; N, 9.07. 7. **2xHCl**: pf 197-9°C; IR (KBr) ν 3421, 3195, 2928, 2851, 2561, 2509, 1619, 1485, 1472, 1458, 1408, 1209, 1160 cm^{-1} . Anal. Calcd. para ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}\cdot 2\text{HCl}$) (529.26): C, 67.91; H, 7.79; Cl, 13.36; N, 7.92. Encontrado: C, 67.54; H, 7.45; Cl, 13.25; N, 8.10.

2. Estudios farmacológicos

2.1. Estudios de Inhibición de acetilcolinesterasa y butirilconlineterasa

5 La actividad inhibitora del enzima acetilcolinesterasa (AChE) se evaluó por el método de Ellman (*Biochem. Pharmacol.* 1961, 7, 88) utilizando como modelo neuronal AChE de anguila eléctrica (*Electrophorus electricus*) y yoduro de acetiltiocolina (0.35 mM) como sustrato. La reacción tuvo lugar en un volumen final de 3 mL de solución tampón 0,1 M fosfato, pH 8,0, conteniendo 0,035 unidades de AChE y se utilizó una disolución 0.35 mM de ácido 5,5'-ditiobis (2-nitrobenzoico) (DTNB) para producir el anión del ácido 5-tio-2-nitrobenzoico. Las curvas de inhibición se efectuaron por triplicado incubando con al menos nueve concentraciones de inhibidor durante 10 min. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente para conocer el 100% de actividad de la AChE. Pasado este tiempo, se añadió el sustrato de yoduro acetiltiocolina a 0.35 mM, desde una solución madre 10 mM. La pérdida de color se observó a 412 nm en un lector espectrofotométrico de placas de 96 pocillos. Las determinaciones de la actividad inhibitora de la BuChE, extraída de suero de caballo, se efectuaron de manera similar, utilizando 0.05 unidades/mL de BuChE, 0,35 mM de ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) y 0.5 mM de yoduro de butiriltiocolina desde una solución madre 10 mM, en un volumen final de 3 mL. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente para conocer el 100% de actividad del enzima BuChE. Los datos a partir de los experimentos concentración-inhibición de los inhibidores fueron calculados por análisis de regresión no-lineal, utilizando el paquete Origin, que da estimaciones de las IC₅₀ (concentración del fármaco que produce 50% de inhibición de la actividad del enzima). Los resultados se han expresado como media ± S.E.M. de al menos cuatro experimentos efectuados por triplicado. DTNB, yoduro de acetiltiocolina, yoduro de butiriltiocolina.

TABLA 1

25 *Datos farmacológicos de derivados de propargilamina 1-7, tacrina y donepezilo como muestras de referencia. Los valores se expresan como media error estándar de la media de al menos cuatro experimentos. Concentración inhibitoria CI₅₀ (μM) de la actividad de AChE (de anguila eléctrica) o de BuChE (de suero equino)*

Compuesto	IC ₅₀ (μM) ChE		
	eeAChE	eqBuChE	BuChE/ AChE
1	>100	0.8 ± 0.1	-
2	18,1 ± 0.4	2.2 ± 0.4	0.12
3	>100	7.6 ± 0.4	-
4	0,31 ± 0,04	1.1 ± 0.2	3.5
5	0,42 ± 0,04	2.1 ± 0.2	5
6	0,35 ± 0,004	0,46 ± 0,065	1.3
7	0,26 ± 0,07	0,99 ± 0,08	3.8
Donepezilo	6.7 ± 0.35 (nM)	7.4 ± 0.1	1104.5
Tacrina	27 ± 2 (nM)	5,2 ± 0,2 (nM)	0,19

2.2. Estudios de Inhibición de las monoaminoxidasas (MAO)

60 La actividad inhibitora de las monoaminoxidasas A y B se evaluó por el método radiométrico de Fowler y Tipton (*Biochem Pharmacol* 1981, 30, 3329) utilizando una purificación de mitocondrias de hígado de rata como fuente de las enzimas. La actividad inhibitora de MAO-B se realizó frente a 25 μl de [¹⁴C]-feniletilamina (PEA) 20 μM de actividad 2.5 mCi/mmol. La actividad inhibitora de MAO-A se realizó frente a 25 μl de [¹⁴C]-(5-hidroxitriptamina) (5-HT) 100 μM de actividad 0.5 mCi/mmol. Las curvas de inhibición se efectuaron por triplicado incubando con al menos diez concentraciones de inhibidor durante 30 minutos. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente a fin de conocer el 100 % de actividad MAO. La reacción tuvo lugar con la adición del sustrato en un volumen final de 225 μl de tampón fosfato 50 mM, pH 7.4 conteniendo 20 μl de mitocondrias de hígado de rata a una concentración de 5 mg/ml. La reacción se realizó siempre en agitación, a 37°C y durante 4 minutos en el caso de MAO-B y 20 minutos

ES 2 365 316 A1

en el caso de MAO-A. El ensayo terminó con la adición de 100 μ l de ácido cítrico 2M. Los aldehídos producidos se obtuvieron después de añadir 4 ml de una solución de tolueno:acetato de etilo (1:1, v/v) conteniendo 0.6% (w/v) 2-5-difeniloxazol (PPO) y agitar los viales durante 1 minuto dejándolos a -80°C durante 20 min. De este modo, se produjo la congelación de la fase acuosa, donde se encuentra el sustrato no metabolizado, y se decantó la fase orgánica donde se encuentra el aldehído producido. La radioactividad de la fase orgánica se leyó en un contador de centelleo Tri-Carb 2810TR con un tiempo de contage de 1 minuto por vial. A partir de los datos de desintegraciones por minuto (dpm) obtenidas, se calculó la actividad específica de la enzima (pmol/min-mg proteína) con la siguiente ecuación:

$$\text{dpm} \cdot (100/X) \cdot Y \cdot (1/t \text{ reacción en min}) \cdot (1/\mu\text{l prot}) \cdot (1000/P) = \text{pmol/min-mg prot}$$

donde:

X es el cociente de extracción del aldehído en la fase orgánica {Fowler, 1980 57 /id} y éste es 74.4 % para el aldehído de la serotonina y 92.5% para el aldehído de la feniletilamina. Y es el factor de conversión de dpm a pmol, el cual depende de la actividad del sustrato, y es de 0.9 para la serotonina y 0.18 para la feniletilamina. Por último, P es la concentración de proteína utilizada expresada en mg/ml.

Los datos fueron calculados por análisis de regresión no-lineal, dosis-respuesta sigmoideal, utilizando el programa GraphPad Prism 3.0 a partir del cual se obtuvieron las estimaciones de las IC₅₀ para cada uno de los inhibidores. Los resultados se han expresado como media \pm SEM de al menos tres experimentos efectuados por triplicado.

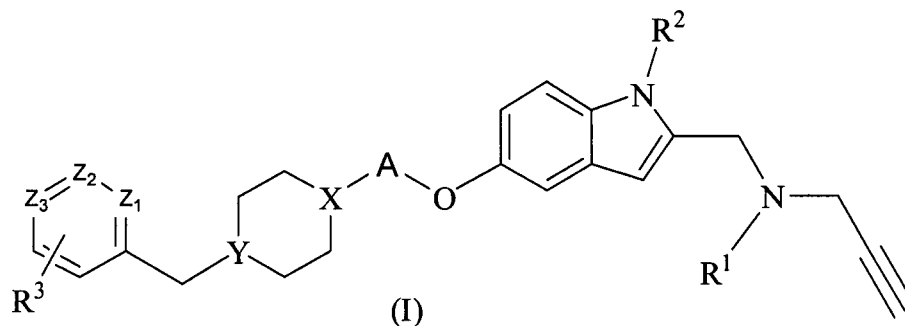
TABLA 1

Datos farmacológicos de derivados de propargilamina 1-7, tacrina y donepezilo como muestras de referencia. Los valores se expresan como media error estándar de la media de al menos cuatro experimentos. Concentración inhibitoria CI₅₀ (μ M) de la actividad de monoaminoxidasas MAO-A y MAO-B

Compuesto	IC ₅₀ (μ M) MAO		
	MAO-A	MAO-B	B/A
1	143 \pm 44.3	1457 \pm 499	10.2
2	65.4 \pm 17.4	11320 \pm 2380	173.1
3	30.5 \pm 13.5	1640 \pm 707	53.8
4	82.2 \pm 3.2	745.4 \pm 19.9	9.1
5	6.7 \pm 1.8	129.6 \pm 41.4	19.3
6	5.2 \pm 1.1	43.1 \pm 7.9	8.3
7	10.5 \pm 4.4	2774 \pm 116	264.2
Donepezilo	854800 \pm 13300	15400 \pm 2200	0.02
Tacrina	40.3 \pm 10.6	499.6 \pm 12.8	12.4

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



donde,

R^1 y R^2 se seleccionan entre H o alquilo C_1 - C_{10} ,

R^3 se selecciona entre H, $-OR_4$, N, $-CN$, $-C(O)R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)NR_4R_5$, $-C=NR_4$, $-OC(O)R_4$, $-NR_4R_5$, $-NR_4C(O)R_5$, $-NO_2$, $-N=CR_4R_5$, halógeno o alquilo C_1 - C_{10} ,

donde R_4 y R_5 se seleccionan entre H, alquilo, alqueno, cicloalquilo o arilo,

X, Y, Z_1 , Z_2 y Z_3 se seleccionan independientemente entre CH o N,

A se selecciona entre $(CH_2)_n$, NH, O y CO, donde n es un número entero de 1 a 6,

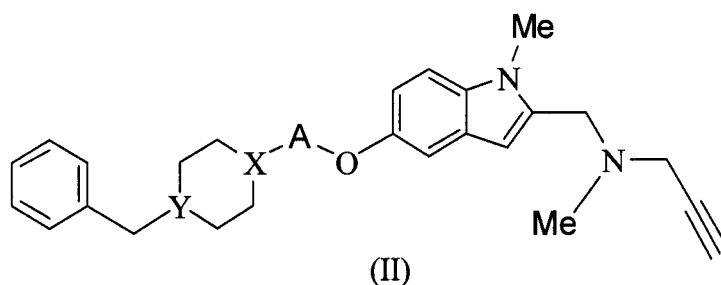
o sus sales, isómeros o solvatos.

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde Z es CH.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde R_3 es H.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^1 y R^2 son independientemente un alquilo C_1 - C_4 .

5. Compuesto de fórmula (II):



donde

X e Y se seleccionan independientemente entre CH o N,

A se selecciona entre $(CH_2)_n$, NH, O y CO, donde n es un número entero de 1 a 6,

o sus sales, isómeros o solvatos.

ES 2 365 316 A1

6. Compuesto según la reivindicación 5 donde A es un grupo $(CH_2)_n$ donde n es un número entero de 1 a 4.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6 donde X es N.

5 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 donde Y es N.

9. Compuesto que se selecciona de la siguiente lista:

- 10 ■ Dihidrocloruro de N-((5-(2-(4-bencilpiperidin-1-ilo)etoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- Dihidrocloruro de N-((5-(3-(4-bencilpiperidin-1-ilo)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- 15 ■ Trihidrocloruro de N-((5-(3-(4-bencilpiperacín-1-ilo)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- Dihidrocloruro de N-((5-((1-bencilpiperidin-4-ilo)metoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- 20 ■ Dihidrocloruro de N-((5-(2-(1-bencilpiperidin-4-ilo)etoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- Dihidrocloruro de N-((5-(3-(1-bencilpiperidin-4-ilo)propoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina
- 25 ■ Dihidrocloruro de N-((5-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilo)butoxi)-1-metil-1H-indol-2-ilo)metil)-N-metilprop-2-ino-1-amina

30 o sus sales, isómeros o solvatos.

10. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento.

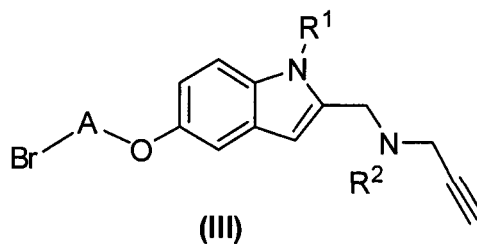
35 11. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

12. Uso según la reivindicación 11 donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre demencia senil, demencia cerebrovascular, déficit cognitivo leve, desórdenes de déficit de atención, enfermedades neurodegenerativas asociadas a agregaciones de proteínas aberrantes como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

45 13. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Composición según la reivindicación 13 que además comprende otro principio activo.

50 15. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III)

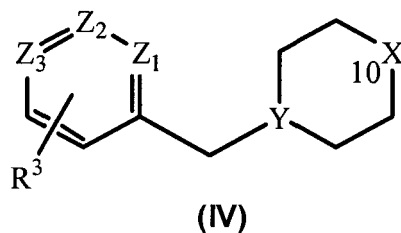


65 donde R^1 , R^2 y A se definen como en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula (IV):

5

10



15

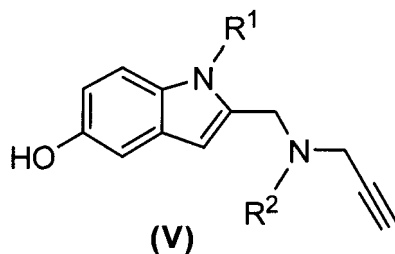
donde R^3 , X, Y y Z_1 , Z_2 y Z_3 se definen como en la reivindicación 1.

16. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (V):

20

25

30



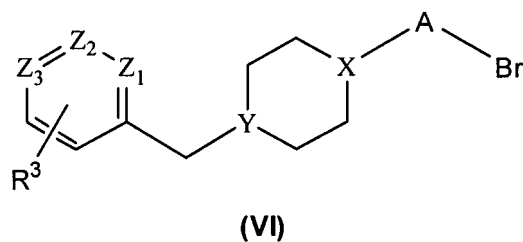
35

donde R^1 y R^2 se definen como en la reivindicación 1,

y un compuesto de fórmula (VI):

40

45



50

donde R^3 , A, X, Y, Z_1 , Z_2 y Z_3 se definen como en la reivindicación 1.

55

60

65

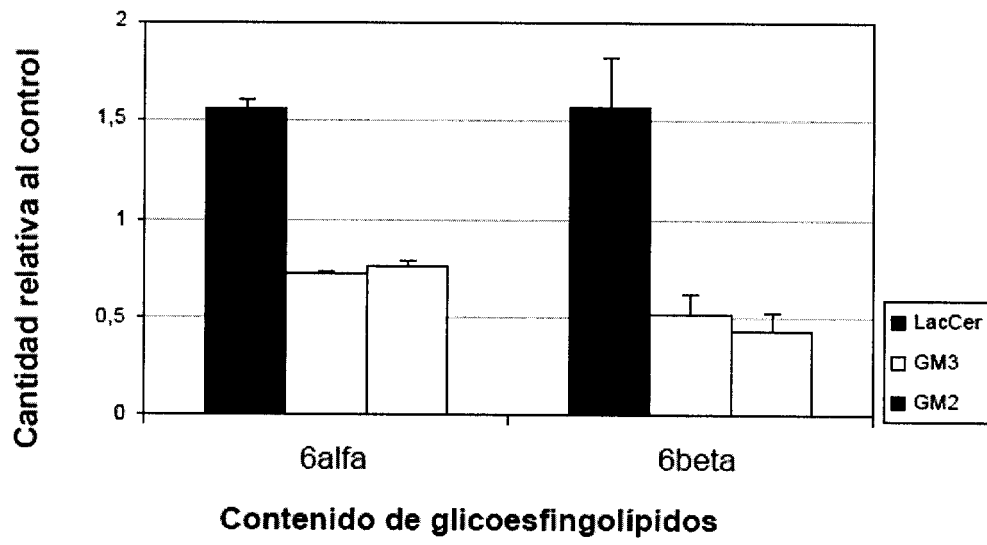


FIG. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201030404

②² Fecha de presentación de la solicitud: 18.03.2010

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	SANZ, E. y col. PF9601N [N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl)methylamine] confers MAO-B independent neuroprotection in ER stress-induced cell death. Molecular and Cellular Neuroscience. Mayo 2009, Vol. 41, N° 1, páginas 19-31.	1-16
A	OLANOW, CW. Las propargilaminas parecen ejercer un efecto neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Neurology, 2006, Vol. 66, Supl. 4, páginas 69-79. Resumen elaborado por el Comité de redacción científica del la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Todo el documento.	1-16
A	MUÑOZ-TORRERO, D. Acetylcholinesterase Inhibitors as Disease-Modifying Therapies for Alzheimer's Disease. Current Medicinal Chemistry, October 2008, Vol. 15, N° 24, páginas 2433-2455. Todo el documento.	1-16

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 n°:

Fecha de realización del informe
14.04.2011

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D401/12 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/395 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.04.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	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 se publica.

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	SANZ, E. y col. PF9601N [N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl) methylamine] confers MAO-B independent neuroprotection in ER stress-induced cell death. Molecular and Cellular Neuroscience. Mayo 2009, Vol. 41, Nº 1, páginas 19-31.	
D02	OLANOW, CW. Las propargilaminas parecen ejercer un efecto neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Neurology, 2006, Vol. 66, Supl. 4, páginas 69-79. Resumen elaborado por el Comité de redacción científica del la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).	
D03	MUÑOZ-TORRERO, D. Acetylcholinesterase Inhibitors as Disease-Modifying Therapies for Alzheimer's Disease. Current Medicinal Chemistry,. October 2008, Vol. 15, Nº 24, páginas 2433-2455.	

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 presente invención se refiere derivados de propargilamina de fórmula general (I), concretamente derivados de N-metil-N-([(1-metil-5-alcoxi)-1H-indol-2-il]metil) prop-2-ino-1-amina, a su procedimiento de obtención, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia cerebrovascular.

En la solicitud se aportan datos experimentales que demuestran que estas moléculas son inhibidores multipotentes de las enzimas monoaminoxidasa A y B, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa.

El documento D01 estudia el mecanismo al que se debe el efecto neuroprotector del compuesto conocido como PF9601N, con RN 133845-63-3, compuesto derivado de propargilamina.

El documento D02 analiza el efecto neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson de varios derivados de propargilaminas, como Selegilina y Rasagilina.

El documento D03 constituye una revisión bibliográfica de diferentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) como terapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

No se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica derivados de propargilamina, como los recogidos en la presente solicitud, ni su uso como medicamento en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1 a 16 de la presente solicitud tienen novedad e implican actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).