

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 180**

51 Int. Cl.:
C07D 209/12 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09784501 .0**
96 Fecha de presentación: **09.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2300424**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2011**

54 Título: **Utilización de derivados de indol como activadores de nurr-1, para el tratamiento de la enfermedad de parkinson**

30 Prioridad:
10.07.2008 FR 0854712

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2012

73 Titular/es:
Laboratoires Fournier S.A.
28 Boulevard Clémenceau
21000 Dijon, FR

72 Inventor/es:
BOUBIA, Benaïssa;
VAN VLIET, Bernard, Johannes;
DEN HARTOG, Jacobus, Antonius, Joseph;
McCREARY, Andrew;
TALLANDIER, Mireille;
VAN DONGEN, Maria, Johanna, Petronella y
POUPARDIN-OLIVIER, Olivia

74 Agente/Representante:
García-Cabrerizo y del Santo, Pedro

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

ES 2 381 180 T3

DESCRIPCIÓN

Utilización de derivados de indol como activadores de nurr-1, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

5 La presente invención se refiere a una nueva utilización en terapéutica de ciertos derivados de indol en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que implican a los receptores nucleares NURR-1. Más específicamente, esta invención se refiere a la utilización de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

Técnica anterior

10 Las enfermedades neurodegenerativas se definen como enfermedades caracterizadas por un mal funcionamiento progresivo del sistema nervioso. Éstas están asociadas, a menudo, a una atrofia de las estructuras del sistema nervioso central o periférico afectadas. Éstas incluyen, entre otras, enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades lisosomales, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis en placas y esclerosis lateral amiotrófica. Entre las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Parkinson es una afección que afecta a aproximadamente cuatro millones de personas en el mundo. Aunque afecta a individuos de cualquier edad, es más común en personas de edad avanzada (con el 2% de la población de personas mayores de 65 años afectado por esta enfermedad). Ésta se caracteriza por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

15 La dopamina es un neurotransmisor que ejerce un papel central en el control de los movimientos voluntarios, las funciones cognitivas y el desarrollo de comportamientos asociados a las emociones.

20 La estrategia terapéutica actual para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se basa en la atenuación de los síntomas supliendo la deficiencia de dopamina mediante la administración de un precursor metabólico tal como L-DOPA.

Ahora bien, hoy en día, el aumento de la frecuencia de esta patología ha hecho necesario el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, que ejerzan un papel beneficioso en la supervivencia y la diferenciación neuronales.

25 Este desarrollo condujo a identificar compuestos capaces de activar a los receptores nucleares implicados en la patología de la enfermedad de Parkinson.

Fuertemente expresado en el cerebro, el factor de transcripción NURR-1, miembro de la superfamilia de los receptores nucleares huérfanos, ha sido identificado como responsable de un papel esencial en el desarrollo y el mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (Zetterstrom, Solomin et al. 1997, Science. 11 de abril de 1997; 276(5310): 248-50).

30 El receptor nuclear NURR-1 interviene en el mantenimiento del fenotipo dopaminérgico mediante la regulación de los genes específicos de las neuronas dopaminérgicas (DA). También favorece la supervivencia de las neuronas DA protegiéndolas de las agresiones tóxicas. El receptor nuclear NURR-1 sirve, por lo tanto, como factor de transcripción específico de las neuronas dopaminérgicas para el cual podrían regularse las actividades, modulando la neurotransmisión dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson.

35 Este receptor se une al ADN en forma de monómeros, de homodímeros o de heterodímeros con RXR (Receptor X de Retinoides) un receptor nuclear que es el heterosocio de muchos otros miembros de la familia de los receptores nucleares. El RXR interviene en muchos procesos fisiológicos como el metabolismo de lípidos y de la glucosa, el desarrollo y la diferenciación. NURR-1 interactúa de este modo con las isoformas α y γ de RXR. RXR α se expresa de forma ubicua, mientras que la expresión de RXR γ se concentra principalmente en el cerebro y particularmente en el cuerpo estriado, el hipotálamo y la hipófisis.

40 Los complejos formados NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ son capaces de regular la transcripción en respuesta a un ligando de RXR. RXR modula, por lo tanto, positivamente el potencial de activación de la transcripción de NURR-1.

La identificación de compuestos capaces de inducir la actividad de los complejos NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ debería permitir, en consecuencia, disponer de nuevas vías para tratar la enfermedad de Parkinson.

45 Se conoce, gracias al documento WO2003/015780, compuestos heterocíclicos activos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

50 Por otro lado, los documentos WO2004/072050, FR 2 903 105, FR 2 903 106 y FR 2 903 107 describen compuestos activadores del receptor NURR-1, mientras que la utilización de compuestos heterocíclicos moduladores de la actividad de los receptores de la familia de los NGFI-B (de los que NURR-1 es miembro) se describe en el documento WO2005/047268.

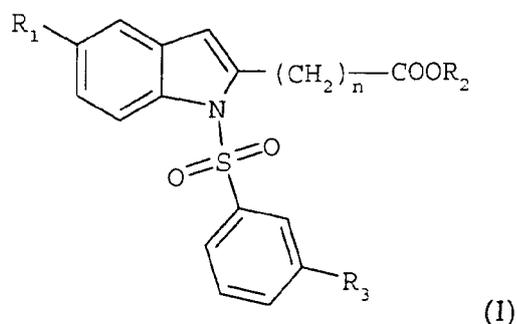
Finalmente, se conocen gracias al documento WO2005/056522, derivados de indol que son activadores de los receptores nucleares PPAR y se aplican como principios activos de medicamentos para el tratamiento de algunas enfermedades del sistema cardiovascular.

5 En este contexto, se ha descubierto, y esto constituye el fundamento de la presente invención, que algunos compuestos derivados de indol cubiertos por la fórmula general mencionada en el documento WO2005/056522 son agonistas selectivos NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ , capaces de inhibir la degeneración de las neuronas observada en la enfermedad de Parkinson.

10 De este modo, se ha demostrado que, de forma sorprendente, los compuestos de la invención presentan, además de su poder activador de PPAR, un muy fuerte potencial de activación de los heterodímeros NURR-1/RXR α y NURR-1/RXR γ . Estos compuestos, gracias a sus propiedades únicas, son debido a ello particularmente interesantes para su utilización en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicado el receptor NURR-1, particularmente enfermedades neurodegenerativas y en particular la enfermedad de Parkinson.

De este modo, de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere, como nuevos productos, a los compuestos derivados de indol seleccionados entre

15 i) los compuestos de fórmula:



en la que:

R₁ representa un halógeno o un grupo trifluorometilo,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄,

20 R₃ representa un grupo isopropilo (1-metiletilo) o un grupo *tercio*-butilo (1,1-dimetiletilo),

n = 3 ó 4

ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (I).

Se ha constatado, y esto constituye la originalidad de los compuestos de la invención, que la presencia simultánea:

- 25
- de un sustituyente isopropilo o de un sustituyente *tercio*-butilo en posición meta en el grupo bencenosulfonilo; y
 - de un halógeno o de un grupo trifluorometilo en posición 5 del indol confiere a los compuestos de la invención una actividad destacable y completamente inesperada frente a los receptores NURR-1.

30 Los compuestos de la invención presentan, por lo tanto, una estructura química que, aunque generalmente cubierta por la fórmula general descrita en el documento WO 2005/056522, resulta de una selección que no habría podido realizar un experto en la materia en busca de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su utilización como sustancias farmacológicamente activas, así como a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

35 De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere a la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales está implicado el receptor NURR-1, particularmente enfermedades neurodegenerativas, como, en particular, la enfermedad de Parkinson.

Descripción detallada

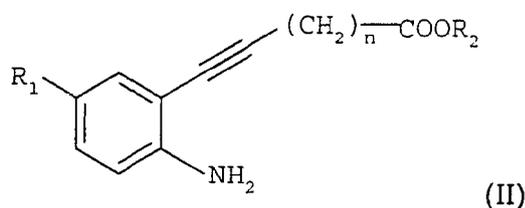
En la presente descripción, se entiende por grupo alquilo de C₁-C₄ una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y en particular un grupo metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metil-propilo o 1,1-dimetil-etilo.

Por halógeno, se entiende un átomo de flúor o de cloro.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ representa un átomo de hidrógeno son ácidos carboxílicos que pueden utilizarse en forma de ácidos libres o en forma de sales, obteniéndose dichas sales mediante combinación del ácido con una base mineral u orgánica no tóxica, preferentemente farmacéuticamente aceptable. Entre las bases minerales, pueden utilizarse por ejemplo hidróxidos de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio. Entre las bases orgánicas, pueden utilizarse por ejemplo aminas, aminoalcoholes, aminoácidos básicos tales como lisina o arginina
- 10 o también compuestos portadores de una función de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, betaína o colina.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con un primer procedimiento que consiste en:

- a) hacer reaccionar al compuesto de fórmula (II)



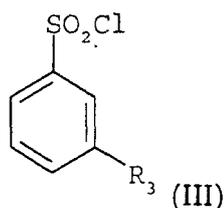
- 15 en la que:

R₁ representa un halógeno o un grupo trifluorometilo,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄,

n = 3 ó 4;

con un cloruro de bencenosulfonilo de fórmula (III)

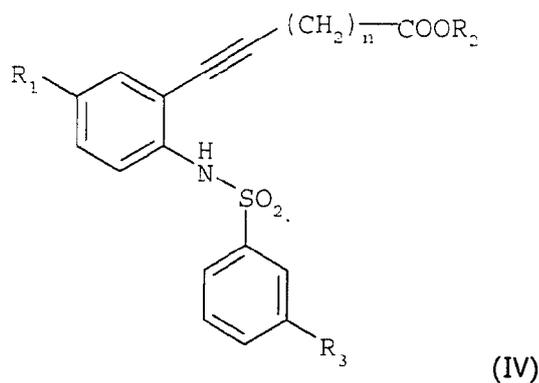


- 20

en la que:

R₃ representa un grupo isopropilo o *tercio*-butilo,

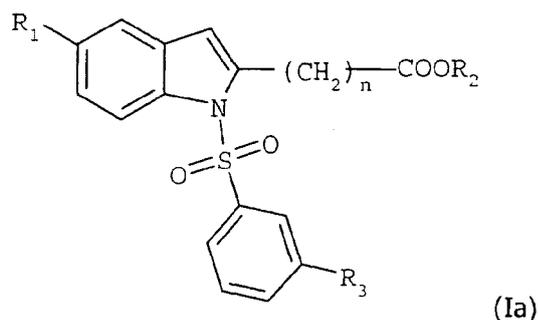
en presencia de un disolvente y de una base, como por ejemplo piridina, a temperatura ambiente, durante aproximadamente 15 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que:

R_1 , R_2 , R_3 y n conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

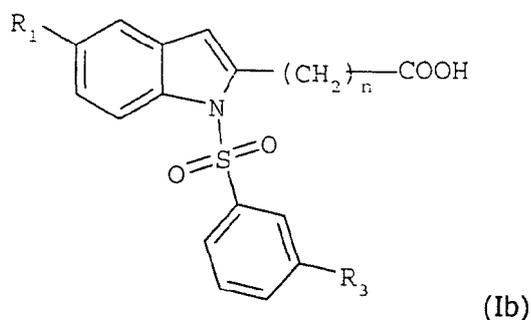
- 5 b) realizar una ciclación del compuesto de fórmula (IV), por ejemplo por acción de acetato de cobre II (véase, por ejemplo el documento J. Org. Chem., 2004, 69 (4), 1126-1136), en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano a una temperatura cercana a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 15 horas, para obtener el compuesto de fórmula



en la que:

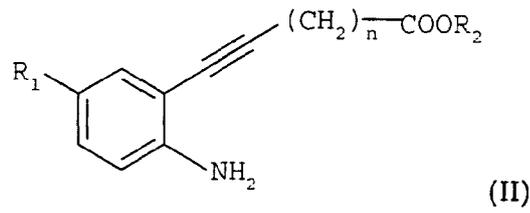
- 10 R_1 , R_2 , R_3 y n conservan el mismo significado que en el compuesto de partida;

c) en caso necesario, hidrolizar la función éster del compuesto de fórmula (Ia), por ejemplo por acción de una base mineral tal como litina de acuerdo con modos operatorios bien conocidos por el experto en la materia, para obtener, después de un tratamiento ácido, el compuesto de fórmula (I) en su forma de ácido libre:



- 15 De acuerdo con una primera variante, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante un procedimiento que consiste en:

a) ciclar el compuesto de fórmula



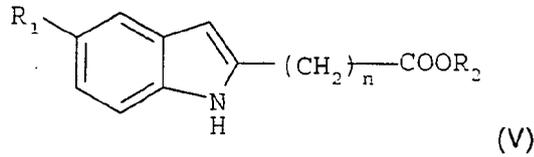
en la que:

R₁ representa un halógeno o un grupo trifluorometilo,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄,

5 n = 3 ó 4;

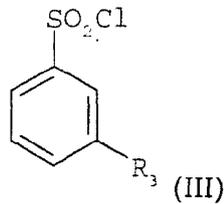
en condiciones análogas a las descritas para realizar la etapa b) del procedimiento general anterior, para obtener el compuesto indólico de fórmula



en la que:

10 R₁, R₂ y n conservan el mismo significado que en el compuesto de partida;

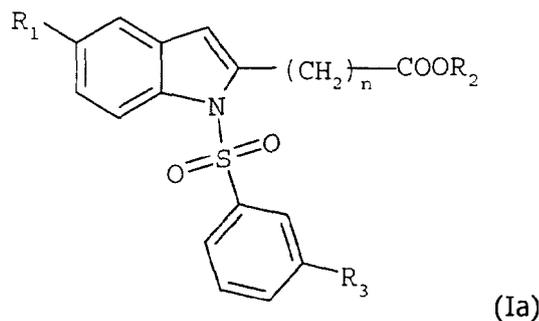
b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula (V) con un cloruro de bencenosulfonilo de fórmula (III)



en la que:

R₃ representa un grupo isopropilo o *tercio*-butilo,

15 en un disolvente tal como por ejemplo dimetilformamida (DMF), a temperatura ambiente y durante aproximadamente 3 horas después de la activación del compuesto indólico de fórmula (V) mediante hidruro de sodio, para obtener el compuesto de fórmula (Ia)

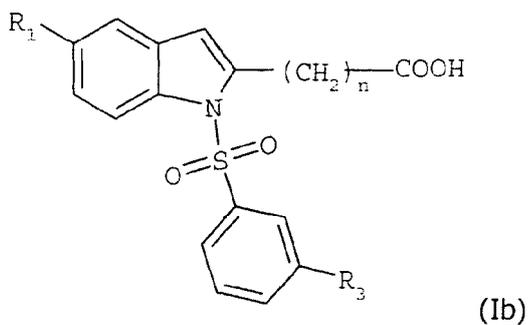


en la que:

R_1 , R_2 , R_3 y n conservan el mismo significado que en el compuesto de partida;

5

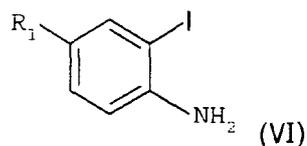
c) hidrolizar, en caso necesario, la función éster del compuesto de fórmula (Ia), por ejemplo (en el caso de un éster *t*-butílico) por acción de un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como diclorometano, de acuerdo con modos operatorios bien conocidos por el experto en la materia, para obtener el compuesto de fórmula (I) en su forma de ácido libre:



De acuerdo con una segunda variante, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante un procedimiento que consiste en:

10

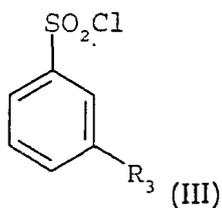
a) hacer reaccionar al compuesto de fórmula (VI)



en la que:

R_1 representa un halógeno o un grupo trifluorometilo;

con un cloruro de bencenosulfonilo de fórmula (III)

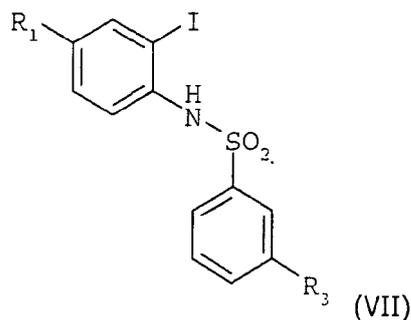


15

en la que:

R_3 representa un grupo isopropilo o *tercio*-butilo,

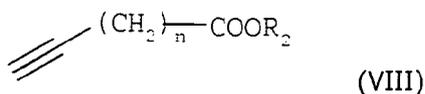
en un disolvente tal como por ejemplo piridina, a temperatura ambiente y durante 4 horas, para obtener el compuesto de fórmula (VII)



en la que:

R_1 y R_3 conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula (VII) con un derivado acetilénico de fórmula



5

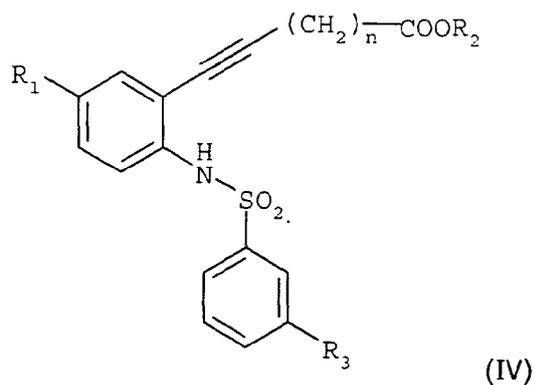
en la que:

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4 ,

$n = 3$ ó 4 ;

10

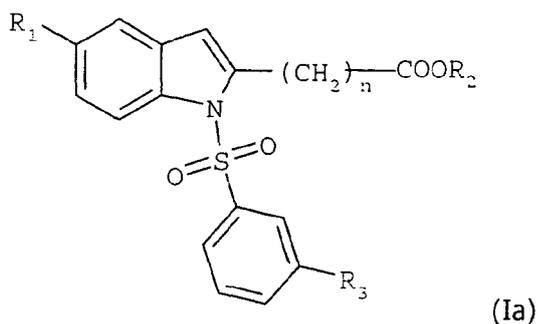
en presencia de yoduro cuproso, de un catalizador a base de paladio tal como por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, y de una base orgánica como por ejemplo trietilamina, en un disolvente como por ejemplo dimetilformamida (DMF) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 80°C durante 12 horas, para obtener el compuesto de fórmula



en la que R_1 , R_2 , R_3 , y n conservan el mismo significado que en los compuestos de partida;

15

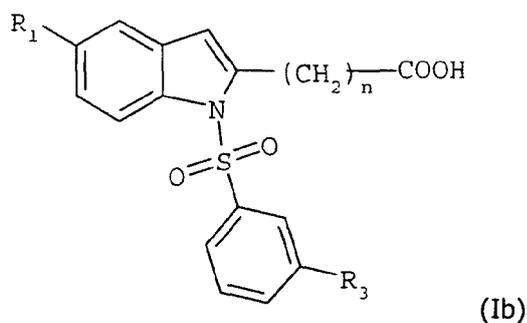
c) ciclar el compuesto de fórmula (IV) anterior, en condiciones análogas a las descritas para realizar la etapa (b) del procedimiento general anterior, para obtener el compuesto indólico de fórmula



en la que:

R₁, R₂, R₃ y n conservan el mismo significado que en el compuesto de partida;

- 5 d) hidrolizar, en caso necesario, la función éster del compuesto de fórmula Ia, por ejemplo (en el caso de un éster t-butílico) por acción de un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano, de acuerdo con modos operatorios bien conocidos por el experto en la materia, para obtener el compuesto de fórmula I en su forma de ácido libre:

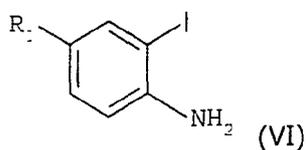


en la que:

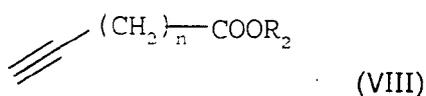
- 10 R₁, R₂, R₃ y n conservan el mismo significado que en el compuesto de partida.

Debe observarse que, en algunas condiciones, las etapas b) y c) de este procedimiento pueden realizarse ventajosamente en una sola operación (procedimiento llamado "one pot").

El compuesto de fórmula (II) en la que R₁ representa un halógeno o un grupo trifluorometilo, R₂ representa un grupo alquilo de C₁-C₄ y n representa 3 ó 4, puede obtenerse mediante reacción de una orto-yodoanilina de fórmula



- 15 con un éster de ácido alcinoico de fórmula



en la que:

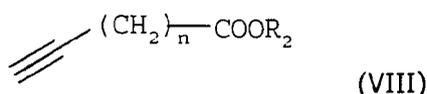
R₂ representa un grupo alquilo de C₁-C₄,

n = 3 ó 4;

en presencia de yoduro cuproso, de un catalizador a base de paladio tal como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio, y de una base orgánica como por ejemplo trietilamina, en un disolvente como por ejemplo dimetilformamida (DMF) a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 80°C durante

5

El éster de ácido alcinoico de fórmula



en la que:

R₂ representa un grupo alquilo de C₁-C₄,

10 n = 3 ó 4

puede obtenerse a partir del ácido alcinoico correspondiente por acción sucesiva de cloruro de oxalilo, y a continuación un alcoholato metálico de fórmula R₂OM, en la que M representa un metal alcalino tal como por ejemplo sodio o potasio.

15 Los compuestos de la invención en forma de sales de un ácido de fórmula (Ib) con una base mineral u orgánica, pueden obtenerse de forma convencional, utilizando los métodos bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mezclando cantidades estequiométricas del ácido de fórmula (Ib) y de la base en un disolvente, tal como, por ejemplo, agua o una mezcla hidroalcohólica, y liofilizando a continuación la solución obtenida.

20 En algunas de las etapas de reacción descritas anteriormente, es posible sustituir ventajosamente los métodos de calentamiento tradicionales por un calentamiento por medio de microondas utilizando reactores adaptados a esta realización. En este caso, el experto en la materia comprenderá que los periodos de "calentamiento" se reducirán considerablemente, en comparación con los periodos necesarios con un calentamiento clásico.

Los siguientes ejemplos de preparación de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) permitirán entender mejor la invención.

25 En estos ejemplos, que no son limitantes del alcance de la invención, se designa como "preparación" los ejemplos que describen la síntesis de compuestos intermedios y como "ejemplos" aquellos que describen la síntesis de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

Se utilizaron las siguientes abreviaturas:

- mM: milimol,
- THF: tetrahidrofurano,
- 30 - DMF: dimetilformamida,
- DCM: diclorometano.

35 Los puntos de fusión se miden en el banco Kofler y los valores espectrales de Resonancia Magnética Nuclear se caracterizan por el desplazamiento químico calculado con respecto al TMS (tetrametilsilano), por el número protones asociados a la señal y por la forma de la señal (s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete, m para multiplete). La frecuencia de trabajo y el disolvente utilizado se indican para cada compuesto.

La temperatura ambiente es de 20°C ± 5°C.

PREPARACIÓN 1

Éster metílico del ácido 6-[2-(((3-(1-metiletil)fenil)sulfonyl)amino)-5-(trifluoro-metil)fenil]-5-hexinoico

40 Se preparó una solución de 42,90 g (150,39 mM) de éster metílico del ácido 6-[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinoico en 500 ml de piridina y se añadieron 37,90 g (173,29 mM) de cloruro de 3-(1-metiletil)bencenosulfonylo. La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre una mezcla de hielo y de ácido clorhídrico. La mezcla ácida obtenida se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (9/1; v/v). De este modo se obtuvieron 29,09 g del compuesto esperado en forma de un aceite de color ocre (rendimiento = 41%).

1H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz) δ = 1,12 (d, J = 6,9, 6H), 1,76 (c, J = 7,0, 2H), 2,40 (t, J = 7,0, 2H), 2,44 (t, J = 7,0, 2H), 2,92 (c, J = 6,9, 1H), 3,62 (s, 3H), 7,47-7,51 (m, 4H), 7,62-7,66 (m, 3H), 9,68 (s, 1H).

5 EJEMPLO 1

Éster metílico del ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-butanoico

10 Se preparó una solución de 28,12 g (60,15 mM) del éster obtenido de acuerdo con la preparación 1 en 250 ml de 1,2-dicloroetano y se añadieron 12,49 g (62,55 mM) de acetato de cobre (cúprico) monohidratado. Se colocó la mezcla en nitrógeno y se la llevó a reflujo con agitación durante aproximadamente 15 horas. El medio de reacción se filtró y el residuo sólido de filtración se lavó sobre el filtro con DCM. Los filtrados reunidos se concentraron a presión reducida. De este modo se obtuvieron 27,70 g del compuesto esperado en forma de cristales de color beige (rendimiento = 99%).

F = 115°C.

EJEMPLO 2

15 Ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-butanoico

20 Se mezclaron 27,50 g (58,82 mM) del éster obtenido de acuerdo con el ejemplo 1 con 450 ml de THF, y se añadieron 4,23 g (176,47 mM) de hidróxido de litio en 100 ml de agua. La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se enfrió a 0°C. A continuación se añadieron progresivamente 180 ml de ácido clorhídrico N con agitación vigorosa. La fase orgánica se separó y una mitad del disolvente se evaporó en frío a presión reducida. El residuo de evaporación se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. De este modo se obtuvieron 26,22 g del producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 98%).

F = 160°C.

EJEMPLO 2a

25 Sal de sodio del ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-butanoico

Se mezclaron 68 mg (0,15 mM) del ácido obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en solución en 4 ml de tetrahidrofurano con 6 mg (0,15 mM) de hidróxido de sodio en solución en 3 ml de agua. La mezcla se agitó 6 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 65 mg de la sal esperada en forma de polvo cristalino de color blanco (rendimiento = 91%).

30 F = 231°C.

EJEMPLO 2b

Sal de piperazina del ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-butanoico

35 Se disolvieron 400 mg (0,88 mM) del ácido obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 10 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 76 mg (0,88 mM) de piperazina. La mezcla de reacción se agitó una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvieron 400 mg de la sal esperada en forma de polvo cristalino de color blanco (rendimiento = 46%).

F = 147°C.

EJEMPLO 2c

40 Sal de tris(hidroximetil)aminometano del ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-butanoico

45 Se disolvieron 400 mg (0,88 mM) del ácido obtenido de acuerdo con el ejemplo 2 en 10 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 106,85 mg (0,88 mM) de tris(hidroximetil)-aminometano. Se añadieron 3 ml de agua para obtener una solución. La mezcla de reacción se agitó una noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió tres veces con metanol desechando a continuación el disolvente a presión reducida. De este modo se obtuvieron 480 mg de la sal esperada en forma de polvo cristalino de color blanco (rendimiento = 95%).

F = 126°C.

PREPARACIÓN 2**Éster metílico del ácido 6-[5-cloro-2-[[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]amino]fenil]-5-hexinoico**

Operando de forma análoga a la preparación 1, a partir de éster metílico del ácido 6-(2-amino-5-clorofenil)-5-hexinoico, se obtuvo el compuesto esperado en forma de un aceite de color marrón (rendimiento = 96%).

- 5 $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ = 1,13 (d, J = 6,9, 6H), 1,71 (c, J = 7,1, 2H), 2,33 (t, J = 7,1, 2H), 2,42 (t, J = 7,4, 2H), 2,91 (c, J = 6,9, 1H), 3,61 (s, 3H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 9,68 (s, 1H).

EJEMPLO 3**Éster metílico del ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]-5-cloro-1H-indol-2-butanoico**

- 10 Se preparó una solución de 0,3 g (0,69 mM) del éster obtenido de acuerdo con la preparación 2 en 13 ml de 1,2-dicloroetano y se añadieron 0,21 g (1,05 mM) de acetato cúprico monohidratado. La mezcla de reacción se irradió en un horno microondas a 120°C durante 15 minutos, y a continuación se enfrió y se filtró. El residuo sobre el filtro se lavó con DCM y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (9/1; v/v). De este modo se obtuvieron 0,23 g del compuesto esperado en forma de un sólido de color beige (rendimiento = 77%).

F = 94 - 97°C.

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6 , 250MHz) δ = 1,11 (d, J = 6,9, 6H), 1,95 (c, J = 7,4, 2H), 2,42 (t, J = 7,4, 2H), 2,94 (c, J = 7,4, 1H), 3,02 (t, J = 7,4, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 2,2 y 8,9, 1H), 7,47 (t, J = 7,9, 1H), 7,56-7,63 (m, 4H), 8,06 (d, J = 8,9, 1H).

- 20 **EJEMPLO 4**

Ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonyl]-5-cloro-1H-indol-2-butanoico

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 3, se obtuvo el producto esperado en forma de un sólido de color beige oscuro (rendimiento = 93%).

F = 128°C.

- 25 **PREPARACIÓN 3**

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 6-heptinoico

- 30 Se disolvieron 8,00 g (63,41 mM) de ácido 6-heptinoico en una mezcla de 137 ml de diclorometano anhidro y de 0,70 ml de dimetilformamida anhidra. Se añadieron gota a gota 16,10 g (126,83 mM) de cloruro de oxalilo. El medio de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y a continuación se evaporó en atmósfera de nitrógeno. El producto residual se recogió con 137 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron por fracciones 14,23 g (126,83 mM) de terc-butóxido de potasio. El medio de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se añadieron 200 g de hielo y 200 ml de agua. La mezcla se extrajo 3 veces con 200 ml de éter y a continuación las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 7,46 g del compuesto esperado en forma de un aceite de color marrón (rendimiento = 65%).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6 , 250MHz) δ = 1,40 (s, 9H), 1,40-1,45 (m, 4H), 2,13-2,22 (m, 4H), 2,75 (t, J = 2,7, 1H).

PREPARACIÓN 4**Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 7-[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]-6-heptinoico**

- 40 Se preparó una solución de 9,78 g (34,07 mM) de 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina y de 7,45 g (40,89 mM) del éster del ácido 6-heptinoico obtenido de acuerdo con la preparación 3 en 136 ml de trietilamina. Se añadieron 1,20 g (1,70 mM) de dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio y 0,3 g mg (1,70 mM) de yoduro cuproso. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo de evaporación se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio (aproximadamente 1 M en agua), y a continuación con ácido clorhídrico 1 N y finalmente con agua destilada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvieron 12,38 g del compuesto esperado en forma de un aceite de color marrón (rendimiento = 71%).

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6 , 250MHz) δ = 1,40 (s, 9H), 1,53-1,68 (m, 4H), 2,24 (t, J = 8,4, 2H), 2,48 (t, J = 8,1, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,78 (d, J = 10,2, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H).

PREPARACIÓN 5**Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 5-trifluorometil-1H-indol-2-pentanoico**

Se preparó una solución de 7,63 g (22,35 mM) de éster t-butílico del ácido 7-[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]-6-heptanoico en 44,70 ml de 1,2-dicloroetano y se añadieron 6,69 g (33,52 mM) de acetato cúprico monohidratado. Se llevó la mezcla a reflujo en agitación durante 48 horas. El medio de reacción se filtró en un filtro de Nylon y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (9/1; v/v). De este modo se obtuvieron 3,42 g del compuesto esperado en forma de un polvo de color amarillo (rendimiento = 45%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 250MHz) δ = 1,38 (s, 9H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 2,23 (t, J = 8,4, 2H), 2,75 (t, J = 8,7, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 2,1 y 10,2, 1H), 7,44 (d, J = 10,2, 1H), 7,79 (s, 1H).

EJEMPLO 5**Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-pentanoico**

Se añadieron 46,87 mg (1,17 mM) de hidruro de sodio (al 60% en aceite) a una solución de 200,00 mg (0,59 mM) del éster obtenido de acuerdo con la preparación 5 en 0,5 ml de DMF, a 0°C. Esta mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió, siempre a 0°C, una solución de 192,20 mg (0,88 mM) de cloruro de 3-(1-metiletil)bencenosulfonilo en 0,5 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y a continuación se añadió una solución de cloruro de amonio para neutralizar los restos de hidruro de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y a continuación el medio de reacción obtenido de este modo se hizo reaccionar en la etapa siguiente sin purificación.

EJEMPLO 6**Ácido 1-[[3-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-pentanoico**

Se preparó una solución de 200,00 mg (0,38 mM) del éster obtenido de acuerdo con el ejemplo 5 en 1 ml de DCM y se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se recogió en DCM y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (6/4; v/v). De este modo se obtuvieron 50,00 mg del compuesto esperado en forma de un polvo de color blanco roto (rendimiento = 26%).

F = 119°C.

PREPARACIÓN 6**3-(1,1-dimetiletil)-N-[2-yodo-4-(trifluorometil)fenil]-bencenosulfonamida**

Se preparó una solución de 1,03 g (3,59 mM) de 2-yodo-4-(trifluorometil)anilina en 5 ml de piridina y se añadió 1,00 g (4,31 mM) de cloruro de 3-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 4 horas. El medio de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (gradiente de 100/0 a 90/10; v/v). De este modo se obtuvieron 730 mg del compuesto esperado en forma de un polvo cristalino de color blanco (rendimiento = 42%).

F = 111°C.

EJEMPLO 7**Éster metílico del ácido 1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-butanoico**

Se preparó en nitrógeno una mezcla de 250 mg (0,52 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación 6, 4,93 mg (0,03 mM) de yoduro cuproso, 9,08 mg (0,01 mM) de bis(trifenilfosfina)dichloropaldio y 3 ml de trietilamina. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 120,31 mg (0,95 mM) de éster metílico del ácido 5-hexanoico en solución en 3 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (95/5; v/v). De este modo se obtuvieron 115 mg del producto esperado en forma de un polvo cristalino de color beige (rendimiento = 46%).

F = 84°C.

EJEMPLO 8**Ácido 1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-butanoico**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 7, se obtuvo el producto esperado en forma de un polvo de color blanco (rendimiento = 27%).

5 F = 135 - 141°C.

EJEMPLO 9**Éster metílico del ácido 1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-pentanoico**

10 Se preparó en nitrógeno una mezcla de 57,93 g (119,87 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación 6 y de 350 ml de dimetilformamida y se agitó hasta la disolución total del producto. A continuación se añadieron sucesivamente 21,84 g (155,83 mM) de éster metílico del ácido 4-pentanoico, 1,14 g (5,99 mM) de yoduro cuproso y 1,68 g (2,40 mM) de bis(trifenilfosfina)dichloropaldio. Esta mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadieron gota a gota 174 ml de trietilamina. El medio de reacción se calentó durante 14 horas a 80°C, se enfrió, y a continuación se hidrolizó con 1 l de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se disolvió a 40°C en éter isopropílico. La solución obtenida se filtró y se concentró a presión reducida. El producto 15 obtenido se recristalizó en una mezcla de 140 ml de isopropanol y 60 ml de agua. De este modo se obtuvieron 46,51 g del producto esperado en forma de un sólido de color blanco roto (rendimiento = 78%).

F = 77°C.

EJEMPLO 10**Ácido 1-[[3-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonyl]-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-pentanoico**

Operando de forma análoga al ejemplo 2, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 9, se obtuvo el producto esperado en forma de un sólido de color blanco roto (rendimiento = 94%).

F = 135°C.

Los compuestos de acuerdo con la invención descritos anteriormente se presentan en la siguiente tabla:

25

TABLA I:

Ej	R ₁	n	R ₂	R ₃
1	5-CF ₃	3	CH ₃	CF(CH ₃) ₂
2	5-CF ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂
3	5-Cl	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
4	5-Cl	3	H	CH(CH ₃) ₂
5	5-CF ₃	4	C(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂
6	5-CF ₃	4	H	CH(CH ₃) ₂
7	5-CF ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃
8	5-CF ₃	3	H	C(CH ₃) ₃

9	5-CF ₃	4	CH ₃	C(CH ₃) ₃
10	5-CF ₃	4	H	C(CH ₃) ₃

Actividad farmacológica

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayos biológicos para evaluar su potencial para tratar o prevenir algunas patologías neurodegenerativas.

- 5 En un primer momento, se midió, mediante un ensayo *in vitro*, la aptitud de los compuestos de acuerdo con la invención para comportarse como activador de los heterodímeros formados por el receptor nuclear NURR-1 y los receptores nucleares RXR.

10 Un ensayo de transactivación se utilizó como ensayo de cribado (*screening*) primario. Células Cos-7 se cotransfectaron con un plásmido que expresa una quimera del receptor humano NURR-1-Gal4, un plásmido que expresa el receptor humano RXR (receptor RXR α o RXR γ) y un plásmido informador 5Ga14pGL3-TK-Luc. Las transfecciones se realizaron con ayuda de un agente químico (Jet PEI).

Las células transfectadas se distribuyeron en placas de 384 pocillos y se dejaron en reposo durante 24 horas.

15 A las 24 horas el medio de cultivo se cambió. Los productos a ensayar se añadieron (concentración final comprendida entre 10⁻⁴ y 3 x .10⁻¹⁰ M) en el medio de cultivo. Después de una noche de incubación, la expresión de luciferasa se midió después de la adición de "SteadyGlo" de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega).

El ácido 4-[[6-metil-2-fenil-5-(2-propenil)-4-pirimidinil]amino]-benzoico (denominado XCT0135908) a 2 x 10⁻⁵ M (agonista de RXR) se utilizó como referencia.

20 Los niveles de inducción se calcularon con respecto a la actividad basal de cada heterodímero. Los resultados se expresaron en porcentaje del nivel de inducción con respecto al nivel de inducción obtenido con la referencia (el nivel de inducción de la referencia es arbitrariamente igual al 100%).

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan un índice de inducción que llega hasta el 104% (NURR1/RXR α) y el 88% (NURR1/RXR γ) y CE₅₀ que llega hasta 26 nM (NURR1/RXR α) y 20 nM (NURR1/RXR γ).

Algunos compuestos de acuerdo con la invención presentan una CE₅₀ inferior a 100 nM, particularmente en el heterodímero NURR-1/RXR α .

- 25 Como ejemplo, entre los compuestos de acuerdo con la invención, se obtienen los siguientes resultados comparativos expresados en porcentaje con respecto a un compuesto de referencia activador NURR-1/RXR (XCT0135908):

Compuesto	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	CE ₅₀ (nM)	Ef (%)	CE ₅₀ (nM)	Ef (%)
Ejemplo 2	113	79	73	86
Ejemplo 8	20	70	26	100
Ejemplo 10	77	88	55	104
Ejemplo comparativo *	1108	74	571	75

*: ejemplo 76 de la solicitud de patente WO 2007/026097

Ef significa: eficacia en % con respecto a la referencia XCT0135908

30 Como comparación, también se ha estudiado el ejemplo 76 de la solicitud de patente WO 2007/026097, de estructura relativamente cercana a los compuestos de acuerdo con la invención, para el cual los resultados muestran que la concentración a la cual el compuesto da la mitad de la eficacia máxima (CE₅₀) es al menos 10 veces superior a la de los compuestos descritos en la invención.

Una primera serie de ensayos *in vivo* se realizó con algunos compuestos de acuerdo con la invención, con el objetivo de determinar su perfil farmacológico plasmático y cerebral en ratón C57Bl6 macho y verificar de este modo que los compuestos pasan la barrera hematoencefálica.

Se utilizó el siguiente protocolo.

Ratones C57Bl6 macho (25-30 g) procedentes de los establecimientos Janvier, Genest-St-Isle, Francia, se utilizaron para este estudio (12 ratones por dosis).

5 Los animales se alimentaron con alimento estándar para roedores (Purina Mills, St. Louis, MO), se colocaron en jaulas y se sometieron a ciclos de luz/oscuridad de 12h/12h, manteniéndose la temperatura de la sala a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y la tasa de humedad al $55 \pm 10\%$.

Los animales no se sometieron a ayuno antes de la administración. El agua se suministró a voluntad durante todo el estudio.

El compuesto a ensayar se administró por vía oral a 10 mg/kg.

10 Para la administración oral a 10 mg/kg, los animales se alimentaron mediante sonda nasogástrica con 10 ml/kg de una suspensión del compuesto a ensayar, preparada en metilcelulosa 400 cp al 1%.

Los animales se sacrificaron con anestesia a los 15 minutos, 30 minutos, 1 h, 3 h, 6 h y 8 h después de la alimentación mediante sonda nasogástrica.

En cada momento, y en cada animal sacrificado, se recogió sangre y se extirpó el cerebro.

15 1 ml de sangre recogida en tubos de 1,5 ml que contenían 20 μl de anticoagulante evaporado (solución de heparinato de sodio a 1000 UI/ml) se centrifugó a 4500 g durante 3 minutos para obtener aproximadamente 400 μl de plasma. El plasma se distribuyó en 2 alícuotas de 200 μl que se conservaron a -20°C hasta la extracción mediante precipitación proteica y, a continuación, se analizaron mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para la cuantificación del compuesto ensayado.

20 Los cerebros se sumergieron en nitrógeno líquido directamente después de la extirpación, a continuación se conservaron a -20°C para el análisis. Los cerebros se trituraron a continuación en presencia de la mezcla acuosa/disolvente orgánico para obtener un homogenado. Estos homogenados se centrifugaron a continuación y el compuesto ensayado se extrajo a partir del sobrenadante obtenido, mediante una extracción líquido-líquido, y a continuación se cuantificó mediante LC-MS/MS.

25 Los parámetros farmacocinéticos se determinaron a partir de un enfoque no compartimentalizado en Excel. El área bajo la curva (AUC_{0-t}) se determinó mediante el método trapezoidal lineal.

Como ejemplo, con los compuestos de los ejemplos 2, 8 y 10, se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto	Datos PK después de la administración oral: 10 mg/kg en ratones	
	AUC _{cerebro}	Proporción AUC _{cerebro} /AUC _{plasma}
Ejemplo 2	3318	0,67
Ejemplo 8	2371	0,87
Ejemplo 10	1689	0,80

30 Se realizó una segunda serie de ensayos *in vivo* con los compuestos de acuerdo con la invención, con el objetivo de verificar que las moléculas poseen efectivamente el efecto neuroprotector esperado.

El compuesto del ejemplo 2, se ensayó en un modelo de ratones tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) para confirmar su actividad potencial. La MPTP es una neurotoxina que provoca los síntomas permanentes de la enfermedad de Parkinson destruyendo algunas neuronas en la sustancia negra del cerebro. Se utilizó el siguiente protocolo.

35 Ratones macho C57BL6/J de 10-12 semanas de edad al comienzo de los estudios, se distribuyeron por grupos de 8 animales. El compuesto se administró por vía oral, 2 veces al día durante 11 días en total. La administración comenzó 3 días antes del tratamiento con la toxina MPTP a 20 ó 25 mg/kg. La MPTP se administró una vez al día mediante inyección intraperitoneal durante 5 días. La administración del compuesto a ensayar continuó durante 3 días después del tratamiento con MPTP. Un grupo de ratones recibió el vehículo en solitario (solución de metilcelulosa al 0,5%). Los animales se sacrificaron después de la última alimentación mediante sonda nasogástrica y se extirpó el cuerpo estriado. La dopamina se extrajo del cuerpo estriado y la cantidad de dopamina (DA) expresada en ng por g de cuerpo estriado (media \pm Error Estándar de la Media) se midió mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección electroquímica.

Los resultados obtenidos se presentan en las figuras 1 a 3 adjuntas.

Estos resultados muestran que la administración de MPTP provoca una disminución característica del nivel de dopamina en el cuerpo estriado y que los compuestos de acuerdo con los ejemplos 2, 8 y 10 reducen de manera dependiente de la dosis la acción de MPTP, una toxina que provoca un síndrome parkinsoniano.

5 De este modo, se observa un efecto significativo a las dosis de 10 y 30 mg/kg: los compuestos de la invención, administrados por vía oral, son capaces de restablecer la actividad dopaminérgica inhibida por MPTP a nivel del cerebro.

10 Dichos compuestos, que atraviesan la barrera hematoencefálica y poseen un efecto favorable a la comunicación entre las neuronas, pueden utilizarse ventajosamente como principio activo de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15 Estos resultados *in vitro* e *in vivo* muestran que los compuestos de la invención son capaces de modificar los mecanismos de la enfermedad en algunos modelos celulares y animales y de detener el proceso degenerativo generando agentes neuroprotectores que permiten luchar contra la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas. Estos confirman, por lo tanto, el interés de estos compuestos para su utilización como principios activos de medicamentos para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y más particularmente, de la enfermedad de Parkinson.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, al menos un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 De acuerdo con otro aspecto, la presente solicitud pretende abarcar la utilización de dicha composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que está implicado el receptor NURR-1, particularmente las enfermedades neurodegenerativas, y más particularmente la enfermedad de Parkinson.

Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse de forma convencional, con ayuda de excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener formas administrables por vía parenteral o, preferentemente, por vía oral, por ejemplo comprimidos o cápsulas.

25 En el caso de formas inyectables, se utilizarán ventajosamente los compuestos de fórmula (I) en forma de sales solubles en un medio acuoso. Como se ha indicado anteriormente, las sales se forman preferiblemente entre un compuesto de fórmula (Ib) (ácido) y una base no tóxica farmacológicamente aceptable. La formulación puede ser una solución del compuesto en un medio acuoso isotónico en presencia de excipientes solubles, o un liofilizado del compuesto al que se le ha añadido el disolvente de dilución de forma extemporánea. Estas preparaciones podrán inyectarse en forma de perfusión o en embolada en función de las necesidades del paciente.

30 De forma práctica, en caso de administración del compuesto por vía parenteral, la posología diaria en el ser humano estará preferentemente comprendida entre 2 y 250 mg.

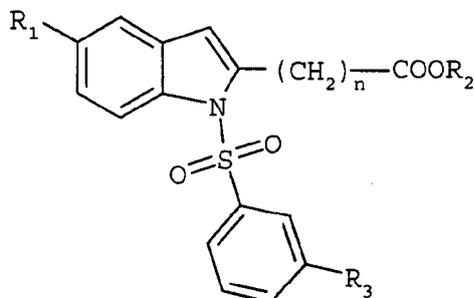
35 Las preparaciones administrables por vía oral se presentarán preferentemente en forma de una cápsula o de un comprimido que contiene el compuesto de la invención triturado finamente o mejor, micronizado, y mezclado con excipientes conocidos por el experto en la materia, tales como por ejemplo lactosa, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

40 Como ejemplo, se granuló una mezcla constituida por 500 g del compuesto del ejemplo 2 finamente triturado, 500 g de almidón pregelatinizado, 1250 g de lactosa, 15 g de laurilsulfato de sodio y 235 g de polivinilpirrolidona. Esta mezcla granulada se añadió a continuación a 20 g de estearato de magnesio y 80 g de celulosa microcristalina y la mezcla obtenida se distribuyó después de trituración y tamizado en cápsulas de 260 mg. De este modo se obtuvieron cápsulas que contenían, cada una, 50 mg de principio activo.

45 De forma práctica, en caso de administración del compuesto por vía oral, la posología diaria en el ser humano estará preferentemente comprendida entre 5 y 500 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto derivado de indol, particularmente útil en terapéutica, **caracterizado porque** se selecciona entre
i) los compuestos de fórmula (I)



5 en la que:

R_1 representa un halógeno o un grupo trifluorometilo,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1 - C_4 ,

R_3 representa un grupo isopropilo (1-metiletilo) o un grupo tercio-butilo (1,1-dimetiletilo),

$n = 3$ ó 4

10 ii) las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de fórmula (I).

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la fórmula (I) mencionada anteriormente:

R_3 representa un grupo isopropilo.

15 3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** en la fórmula (I) mencionada anteriormente:

R_3 representa un grupo t-butilo.

4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** en la fórmula (I) mencionada anteriormente:

R_2 representa un átomo de hidrógeno.

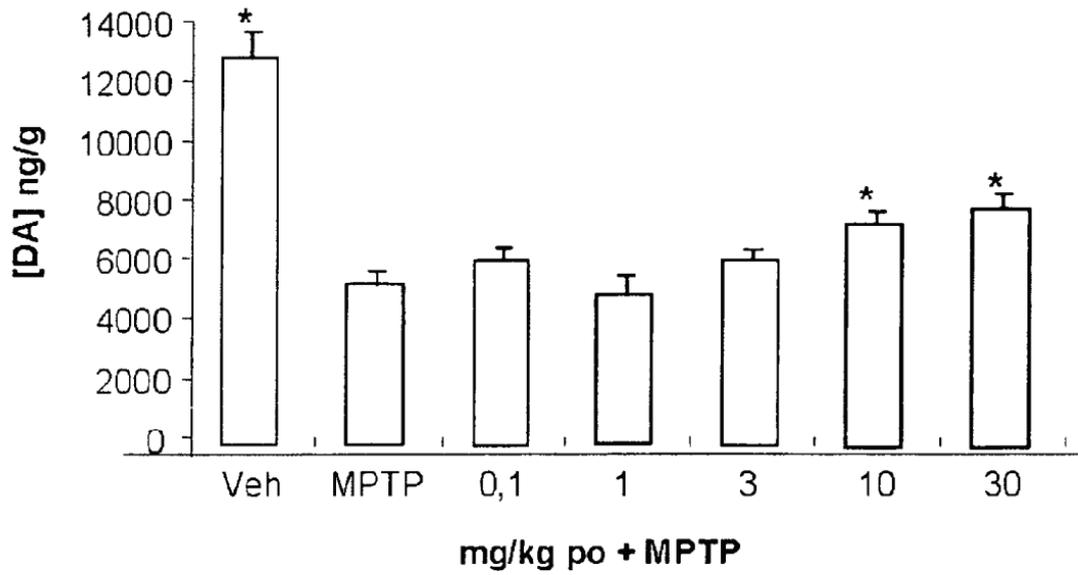
20 5. Composición farmacéutica, **caracterizada porque** comprende al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, como sustancia activa y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Compuesto derivado de indol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización como sustancia terapéuticamente activa.

25 7. Compuesto derivado de indol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** la enfermedad mencionada anteriormente es la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo 2



* p<0,05 vs. grupo de MPTP

FIG.1

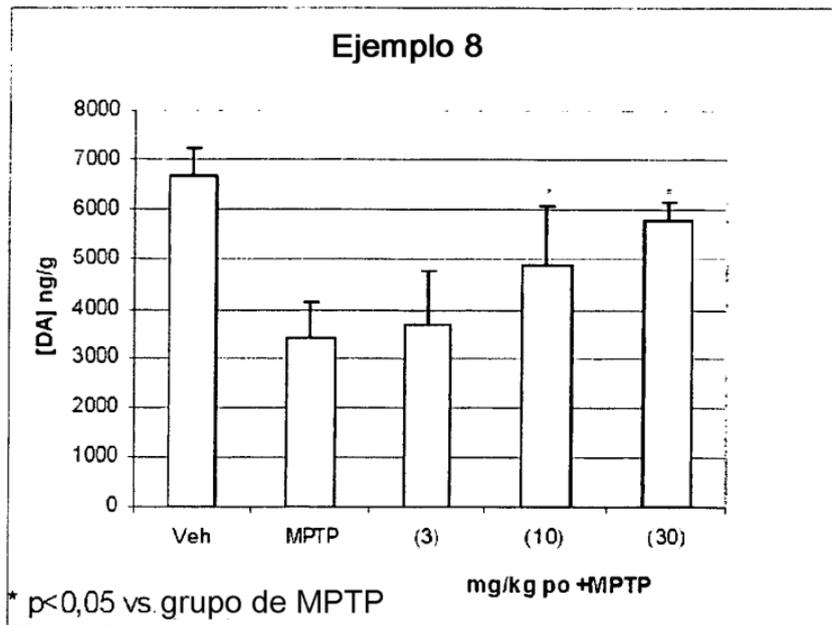


FIG.2

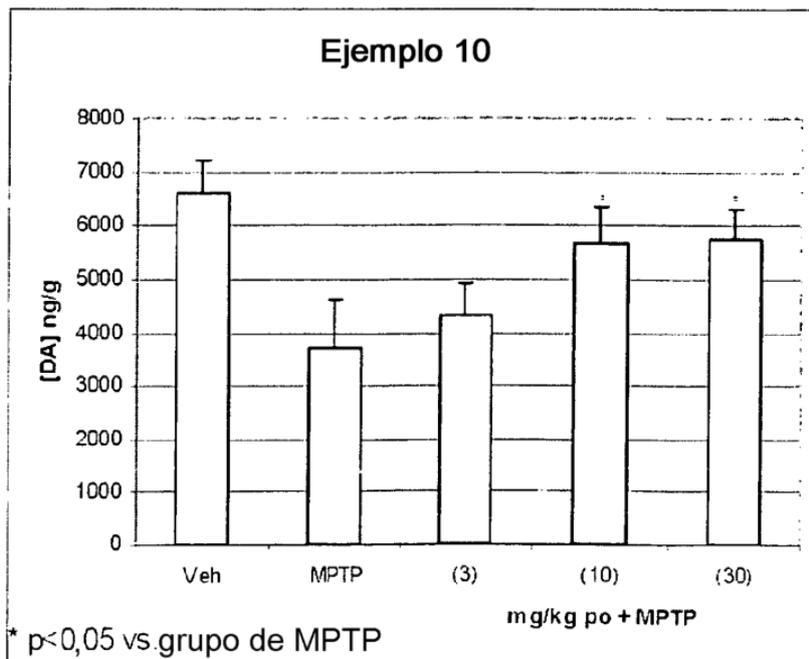


FIG.3