

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 932**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/88** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02725584 .3**  
96 Fecha de presentación: **08.04.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1383742**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2004**

54 Título: **SÍNTESIS Y MÉTODOS DE USO DE ANÁLOGOS Y DERIVADOS DE TETRAHIDROINDOLONA.**

30 Prioridad:  
**20.04.2001 US 839289**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.08.2012**

73 Titular/es:  
**SPECTRUM PHARMACEUTICALS, INC.**  
**157 TECHNOLOGY DRIVE**  
**IRVINE, CA 92618, US**

72 Inventor/es:  
**FICK, David, B.;**  
**FOREMAN, Mark, M. y**  
**GLASKY, Alvin, J.**

74 Agente/Representante:  
**Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 385 932 T3

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

Síntesis y Métodos de Uso de Análogos y Derivados de Tetrahidroindolona

1. Campo de la Invención:

0001 La presente invención esta dirigido a los análogos y derivados de tetrahidroindolona, particularmente a los análogos y derivados de tetrahidroindolona en las cuales el análogo y el derivado de tetrahidroindolona está unido covalentemente a otro resto para formar un conjugado bifuncional.

2. Antecedentes y Estado General de la Materia:

0002 Las enfermedades y condiciones degenerativas del sistema nervioso central se encuentran entre las enfermedades crónicas más graves y de larga duración que afectan al hombre. Aunque se han hecho muchas investigaciones en tales enfermedades y condiciones, el tratamiento efectivo sigue siendo difícil de alcanzar. Estas enfermedades y condiciones incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig), la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, infarto, y otros desórdenes neurodegenerativos, que pueden ser genéticos, espontáneos o inducidos por fármacos.

0003 Por lo tanto hay una necesidad de mejorar los métodos y compuestos para el tratamiento de tales condiciones. La necesidad de tales compuestos y métodos mejorados se ha incrementado por el descubrimiento de que tales compuestos son capaces de incrementar la función neuronal, estimular el crecimiento o regeneración nerviosa y puede actuar a través de la inducción de factores neurotróficos tales como el factor de crecimiento nervioso, NT-3, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), o el factor neurotrófico ciliar (CNTF). Tales compuestos pueden estimular la regeneración del nervio o la neurogénesis en el sistema nervioso periférico o sistema nervioso central, o neuroprotección, y por lo tanto puede ser de utilidad en el tratamiento de las enfermedades y condiciones mencionadas anteriormente.

0004 US 5,646,300 se refiere a las (1H-ineol-il)-2-(amino)acetamidas y a las composiciones relacionadas (1H-indol-1-il)-(aminolquilo)amida y a un método para su uso como agentes neuroprotectores, y adicionalmente un proceso para la fabricación de estos compuestos y los compuestos intermedios utilizados en el proceso.

0005 WO 01/77075 se refiere a derivados sustituidos de isoindolinona. En particular, WO 01/77075 se refiere a derivados 2,3-dihidroisoindol-1-one y análogos de los nucleósidos, y más particularmente a conjugaciones nucleósidos-isoindolinona.

0006 WO 02/04448 se refiere a un método para el tratamiento de neuropatía periférica inducida por fármacos que comprende administrar a un paciente con neuropatía periférica inducida por fármacos una cantidad efectiva de un derivado de purina, derivado de tetrahidroindolona, derivado de pirimidina o análogos de los mismos.

0007 Por lo tanto hay una necesidad para el desarrollo de compuestos adicionales que tengan actividad mejorada en la estimulación de la función neuronal, regeneración, neurogénesis, y

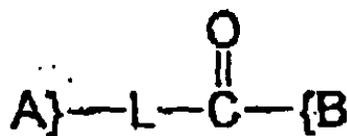
que tenga actividad neuroprotectora. Hay además una necesidad para compuestos que tengan actividades que proporcionen tratamiento para o alivio de los síntomas de las enfermedades y condiciones tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, infarto y otros desórdenes neurodegenerativos, que pueden ser genéticos, espontáneos o inducidos por fármacos. Ejemplos de estos síntomas incluyen cognición reducida, control emocional, y la función sensorial o motora. Hay una necesidad en particular para el desarrollo de nuevos compuestos que tengan mejorada biodisponibilidad. Hay además una necesidad por compuestos con un mayor grado de actividad según lo medido por un ensayo de la curva de dosis-respuesta y por compuestos con un espectro de actividades diferentes.

0008 Una base potencial para tales compuestos es el compuesto tetrahydroindolona bicíclico, que es isostérico con purinas. Sin embargo, los compuestos que incorporan tetrahydroindolona o sus análogos y que tienen actividades tales como la actividad nootrópico o la actividad neuroproliferativa no han sido preparados.

15 Resumen de la Invención

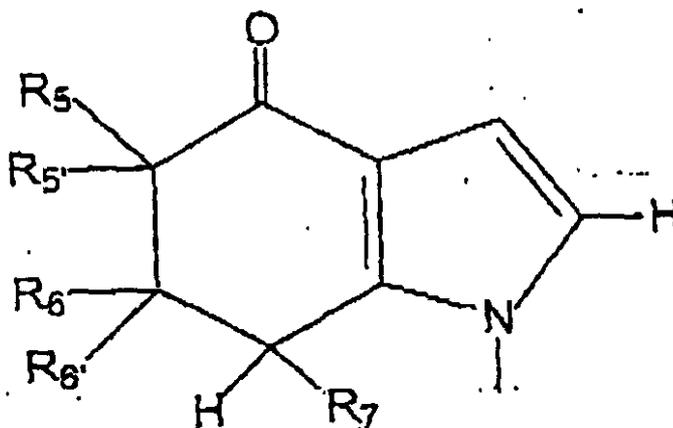
0009 Según la presente invención se proporciona un conjugado bifuncional según la reivindicación 1. En general, un conjugado bifuncional según la presente invención tiene la estructura esquemática:

20



donde:

(a) A es una fracción de tetrahydroindolona de la Formula II



25 donde:

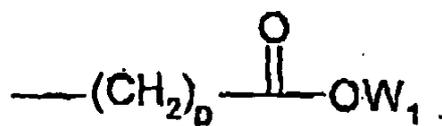
(i) NI esta unido a L;

(ii) R5, R5', R6, R6' y R7 son todos hidrógeno;

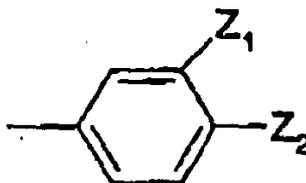
(b) L es una fracción hidrocarbilo de 1 a 6 átomos de carbono que pueden ser cíclicos, con la fracción hidrocarbilo siendo sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de, amino, hidroxilo, y oxo o C<sub>1-10</sub> alquilo, C<sub>1-10</sub> alcoxi, C<sub>1-10</sub> alquilamino o C<sub>1-10</sub> alquiltio; y

(c) B es -OZ o N(Y1)-D, donde Z es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo, o heteroaralquilo, y Y1 es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo, y donde D es una fracción cíclica o acíclica seleccionada de las siguientes estructuras:

10

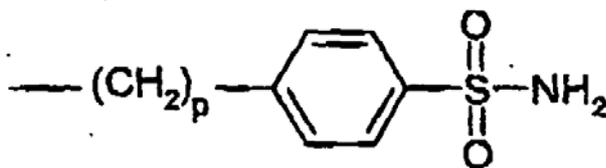


donde p es un número entero de 1 a 6, y W<sub>1</sub> es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-10</sub> alquilo;

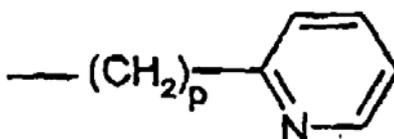


15

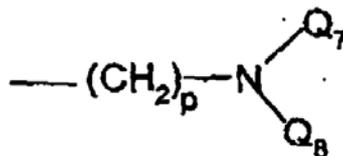
donde uno de Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> es hidrógeno, y el otro de Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> es COOH o COOW<sub>1</sub>, y donde W<sub>1</sub> es alquilo;



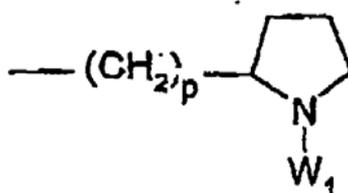
20 donde p es un número entero de 0 a 6;



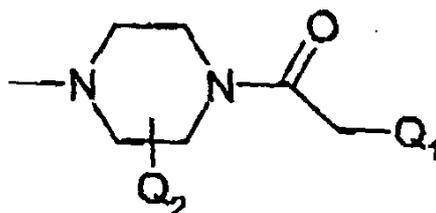
donde p es un número entero de 1 a 6;



donde p es un número entero de 1 a 6, y Q<sub>7</sub> y Q<sub>8</sub> son alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, alcanoil, aroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, o heteroanoil en la cual las partes alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O ó S, o cuando Q<sub>7</sub> y Q<sub>8</sub> están presentes juntas y son alquilo, pueden ser tomadas juntas para formar un anillo de 5 o 6 elementos el cual puede contener otro heteroátomo que puede ser N, O, ó S, de las cuales N puede ser sustituida con Y<sub>2</sub>, donde Y<sub>2</sub> es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcanoil, aroil, heteroaroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, aralquiaminocarbonilo, o heteroaralquiaminocarbonilo, en las cuales las posiciones alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O, ó S, o Q<sub>7</sub> y Q<sub>8</sub> pueden ser tomadas juntas para formar un anillo sustituto opcional de cinco o seis elementos seleccionado de pirrolidina, piperidina, o morfolina, donde el anillo de pirrolidina puede ser sustituido con oxo y el anillo de piperidina puede ser sustituido con metilo o etilo; y



donde p es un número entero de 1 a 6 y W<sub>1</sub> es seleccionado de un grupo consistente de metilo, etilo y propilo; o donde D y Y<sub>1</sub> puede ser tomadas juntas para formar la siguiente estructura:



donde Q<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, butilo, o propilo y Q<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo.

0010 B es: (i) una fracción con la estructura -OZ, donde Z es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo, o heteroaralquilo; o (ii) una fracción con la estructura -N(Y1)-D, donde D es una fracción que promueve la absorción del análogo o derivado como se indica más arriba.

5 0011 Si B es una fracción con la estructura -OZ, ésta es un ácido carboxílico o un éster del ácido carboxílico. Normalmente, si B es un éster de ácido carboxílico, una fracción Z es una de metilo, etilo, propilo, butilo, o isobutilo. Más generalmente, Z es hidrógeno o etilo.

0012 Si B es una fracción con la estructura -N(Y1)-D, Y1 es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, que, cuando se forman con D, pueden formar un anillo saturado  
10 cíclico de 5 o 6 elementos el cual puede contener otro heteroátomo que puede ser O, N, o S, del cual N puede ser sustituido con Y2, donde Y2 es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcanoil, aroil, heteroaroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, heteroarilóxicarbonilo, aralcóxicarbonilo, heteroaralcóxicarbonilo,  
15 alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, heteroaralquilaminocarbonilo, en las cuales las partes de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O, o S. Normalmente, Y1 es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo. Lo más típico, Y1 es hidrógeno.

0013 Normalmente, el análogo o derivado de tetrahidroinolone tiene un logP desde 1 a unos 4  
20 para mejorar la biodisponibilidad y la penetración del sistema nervioso central (CNS). Utilizando esta guía, un experto en la materia puede escoger las fracciones B apropiadas para una fracción A en particular con el fin de asegurar la biodisponibilidad y la penetración del CNS de un análogo o derivado de tetrahidroinolone según la presente invención. Por ejemplo, si es elegida una fracción A altamente hidrofóbica, con sustituyentes en particular hidrofóbicos en la  
25 fracción tetrahidroindolona, entonces puede ser usada una fracción B más hidrofóbica.

0014 A es una fracción tetrahidroindolona.

0015 En una alternativa, B es una fracción que contiene al menos una función de carboxilo, carboxamida, éster de carboxilo, o carbonilo.

0016 En otra alternativa, B es una fracción cíclica o acíclica que contiene al menos una función  
30 hidroxilo, amino primario, amino secundario, amino terciario, sulfhidrido, o sulfonamidil.

0017 Ejemplos particulares de conjugados bifuncionales según la presente invención incluyen: (1) éster etílico de ácido benzoico 4-[3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino]; y ácido benzoico 4-{3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino}.

0018 También son descritos en este documento los métodos de uso de los análogos y  
35 derivados de tetrahidroindolona descritos más arriba. Según la presente invención son proporcionados análogos y derivados de tetrahidroindolona para su uso en la estimulación de la función neuronal como la mejora de la cognición, que implica la regeneración neuronal o la complejidad axo-dendrítica en el sistema nervioso central y periférico. Otro ejemplo son los

análogos y derivados de tetrahidronolona para su uso en un método de estimulación de la función neuronal como la mejora de la cognición, implicando mediante el inicio de la neurogénesis en sistema nervioso central de un mamífero que comprende el paso de administración de una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención al mamífero. Aun otro ejemplo es un derivado y análogo de tetrahydroindolona para su uso en un método para la estimulación de la función neuronal que implica el mecanismo asociado con la neuroprotección en el sistema nervioso periférico o central de un mamífero que comprende el paso de administración de una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahydroindolona.

0019 También descrito en este documento es un derivado de tetraindolona para su uso en un método de estimulación de la función neuronal que implica ya sea la inhibición de la formación de péptidos-beta amiloide (A $\beta$ ) o la estimulación de la formación de la derivada secretada de la proteína precursora del amiloide conocida como sAPP $\alpha$  administrando a un paciente con enfermedad neurológica o a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahydroindolona.

0020 También son descritas en este documento composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica puede comprender: (1) una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahydroindolona de la reivindicación 1 y (2) un portador farmacéuticamente aceptable.

Breve Descripción de los Dibujos

0021 La siguiente invención se entenderá mejor con referencia a la especificación, reivindicaciones anexas, y dibujos acompañantes donde:

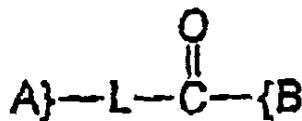
Figura 1 es una tabla (Tabla 1) que representa un número de análogos y derivados de tetrahydroindolona según la presente invención junto con la dosis mínima efectiva en la prueba de evitación pasiva para la actividad nootrópica en ratones con administración intraperitoneal.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

### 1. ANÁLOGOS Y DERIVADOS DE TETRAHIDROINDOLONA

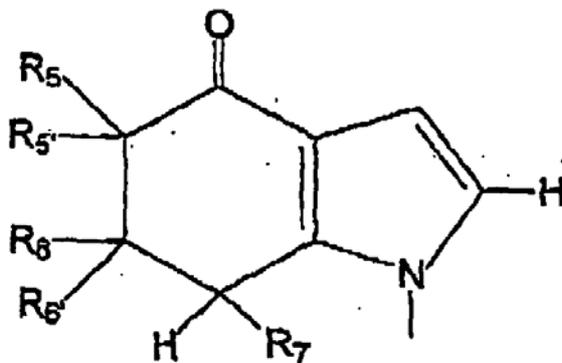
0022 Un aspecto de la presente invención es análogos y derivados de tetrahydroindolona.

0023 En su aspecto más general, un conjugado bifuncional según la presente invención tiene la estructura esquemática:



donde:

(1) A es una fracción bicíclica de 9 átomos en la cual el anillo de cinco elementos tiene 1 átomo de nitrógeno, la fracción bicíclica tiene la estructura:



5

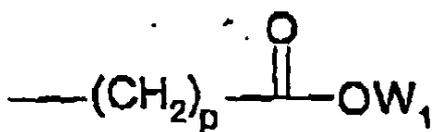
donde:

(a) N esta unido a L;

(ii) R5, R5', R6, R6' y R7 son todos hidrógeno;

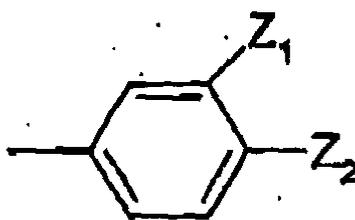
(2) L es una fracción hidrocarbilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser cíclica, con la fracción hidrocarbilo siendo opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de, amino, hidroxilo, y oxo o C<sub>1-10</sub> alquilo, C<sub>1-10</sub> alcoxi, C<sub>1-10</sub> alquilamino o C<sub>1-10</sub> alquiltio; y

(3) B es -OZ o N(Y1)-D, donde Z es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo, o heteroaralquilo, y Y1 es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo, y donde D es una fracción cíclica o acíclica seleccionada de las siguientes estructuras:

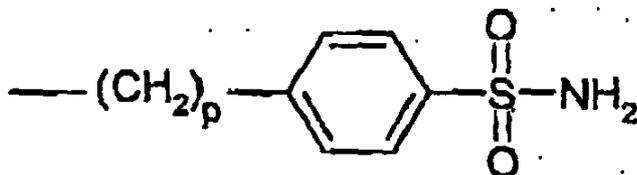


donde p es un número entero de 1 a 6, y W1 es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-10</sub> alquilo;

20

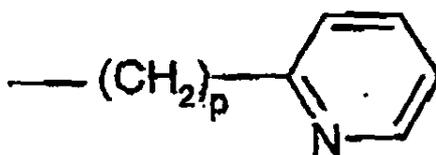


donde uno de Z1 y Z2 es hidrógeno, y el otro de Z1 y Z2 es COOH o COOW1, y donde W1 es alquilo;



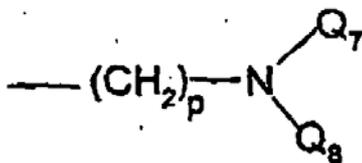
5

donde p es un número entero de 0 a 6;



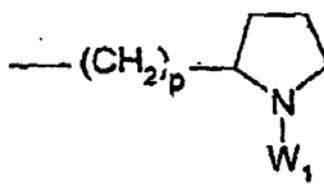
donde p es un número entero de 1 a 6;

10



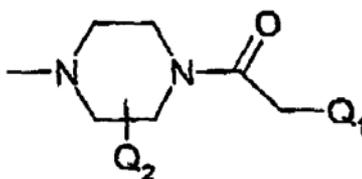
donde p es un número entero de 1 a 6, y Q7 y Q8 son alquilo, heteroarquilo, arilo, heteroarilo, alcanoil, aroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, o heteroanoil en las cuales las partes de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O o S, o cuando Q7 y Q8 están presente juntas y son alquilo, pueden ser tomadas juntas para formar un anillo de 5 o 6 elementos el cual puede contener otro heteroátomo que puede ser N, O, o S, de los cuales N puede ser sustituida con Y2, donde Y2 es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcanoil, aroil, heteroaroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, aralquiaminocarbonilo, heteroaralquiaminocarbonilo, en la cual las partes de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O, o S, o Q7 y Q8 pueden tomarse juntas para formar un anillo opcionalmente sustituido de cinco o seis elementos seleccionado de pirrolidina, piperidina, o morfolina, donde el anillo de pirrolidina puede ser sustituido con oxo y el anillo de piperidina puede ser sustituido con metilo o etilo; y

25



donde p es un número entero de 1 a 6 y W1 es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, y propilo; o donde D y Y1 pueden tomarse juntas para formar la siguiente estructura:

5



donde Q1 es hidrógeno, metilo, etilo, butilo, o propilo y Q2 es hidrógeno o metilo.

0024 Como se muestra en la Formula (1), la fracción A tiene un anillo de seis elementos fusionado a un anillo de cinco elementos, como en una fracción tetrahydroindolona. El anillo de cinco elementos tiene un átomo de nitrógeno como se indica, y siempre tiene un átomo de nitrógeno en la posición que le correspondería a la posición 9 de una fracción de purina con lo cual la fracción de tetrahydroindolona es isostérica. El anillo de cinco elementos tiene un átomo de nitrógeno como en tetrahydroindolona. Este átomo de nitrógeno esta unido covalentemente a un vinculador L.

15 0025 La fracción de tetrahydroindolona puede ser diversamente sustituida.

0026 Normalmente, Y1 es hidrógeno C1-10 alquilo. más normalmente, Y1 es hidrógeno.

0027 En muchos ejemplos, en un análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención, la fracción B tiene una función biológica, fisiológica, o farmacológica, y el análogo o derivado de tetrahydroindolona se conoce como un "conjugado bifuncional". Sin embargo, no se requiere en análogos o derivados de tetrahydroindolona según la presente invención que la fracción B tenga una función biológica, fisiológica, o farmacológica. La fracción B puede servir como un portador para mejorar la biodisponibilidad o para optimizar las características físicas de la molécula sin tener una función biológica, fisiológica, o farmacológica separada.

0028 En muchos análogos o derivados de tetrahydroindolona según la presente invención, la fracción B incluye un ácido p-aminobenzoico, o un ácido p-aminobenzoico éster. Sin embargo, la fracción B puede incluir otros grupos.

0029 Normalmente, el análogo o derivado de tetrahydroindolona tiene un logP de 1 a unos 4 para mejorar la biodisponibilidad y la penetración en el sistema nervioso central (CNS). Usando esta guía, un experto en materia puede elegir las fracciones apropiadas B para una fracción apropiada A con el fin de asegurar la biodisponibilidad y la penetración del sistema nervioso

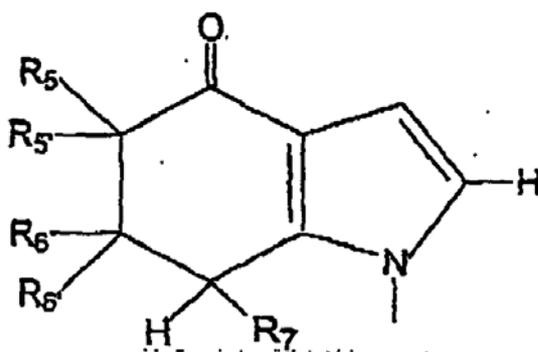
30

central de un análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención. Por ejemplo, si una fracción A altamente hidrofóbica es elegida, con sustituyentes particularmente hidrofóbicas en la fracción tetrahydroindolona, entonces puede ser utilizada una fracción B más hidrofílica.

- 5 0030 El vinculador L se describe más adelante. L es una fracción de hidrocarbilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser cíclica, con la fracción de hidrocarbilo siendo sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, amino, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, alquiltio inferior, y oxo.
- 10 0031 Según la presente invención, y como se usa aquí, los siguientes términos, cuando aparecen solos o como parte de una fracción incluyendo otros átomos o grupos, son definidos con los siguientes significados, a menos que explícitamente se indique lo contrario. En adición, todos los grupos descritos en este documento pueden ser opcionalmente sustituidos a menos que sea excluida la sustitución. El término "alquilo", como es usado en este documento en todas las apariciones, hace referencia a los grupos alifáticos saturados incluidos los grupos de
- 15 cadena lineal, de cadena ramificada, y cíclicos, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos. Los grupos alquilo preferidos contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, y similares, y pueden ser opcionalmente sustituidos. El término "alqueno", como se usa en este documento en todas las apariciones, hace referencia a grupos insaturados que contienen al menos un enlace carbono-carbono doble e incluye
- 20 grupos de cadena lineal, cadena ramificada, y grupos cíclicos, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos. Los grupos alqueno preferidos tienen de 2 a 10 átomos de carbono. El término "alcoxi" hace referencia al éter-O-alquilo, donde el alquilo es definido como se define más arriba. El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos los cuales tienen al menos un anillo que tiene un sistema conjugado  $\pi$ -electrón e incluye arilo y biarilo carbocíclico,
- 25 ambos de los cuales puede ser opcionalmente sustituidos. Grupos arilo preferidos tienen de 6 a 10 átomos de carbono. El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Grupos aralquilo adecuados incluyen benzilo y similares; estos grupos pueden ser opcionalmente sustituidos. El término "aralqueno" se refiere a un grupo alqueno sustituido con un grupo arilo. El término "heteroarilo" se refiere a radicales cíclicos insaturados que
- 30 contienen carbono de 5 a 14 elementos que contienen uno, dos, tres, o cuatro O, N, o S heteroátomos y tienen 6, 10, o 14  $\pi$ -electrones deslocalizados en uno o más anillos, ej., piridina, oxazol, indol, tiazol, isoxazol, pirazol, pirrol, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido como se mencionó anteriormente. El término "sulfonilo" se refiere al grupo  $-S(O)_2-$ . El término "alcanoil" se refiere al grupo  $-C(O)R_g$ , donde  $R_g$  es alquilo. El
- 35 término "aroil" se refiere al grupo  $-C(O)R_g$ , donde  $R_g$  es arilo. Radicales compuestos similares que están en un grupo carbonilo y otros grupos se definen por analogía. El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo  $-NHC(O)-$ . El término "oxicarbonilo" se refiere al grupo  $-OC(O)-$ . El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo

heteroarilo. De forma similar, el término “heteroaralquenilo” se refiere a un grupo alquenilo sustituido con un grupo heteroarilo. Donde aquí se usa, el término “inferior”, en referencia a un alquilo o la parte alquilo de otro grupo incluyendo alquilo, se define como un grupo que contiene de uno a diez átomos de carbono, más típicamente de uno a seis átomos de carbono.

- 5 El término “opcionalmente sustituido” se refiere a uno o más sustituyentes que son típicamente alquilo inferior, arilo, amino, hidroxilo, alcoxi inferior, ariloxi, alquilamino inferior, arilamino, alquiltio inferior, ariltio, o oxo, en algunos casos, otros grupos pueden ser incluidos, como el ciano, acetoxi, o halo. El término “halo” se refiere en general al flúor, cloro, bromo, o yodo; más típicamente, “halo” se refiere a cloro.
- 10 0032 Un vinculador preferido tiene la estructura  $-(CH_2)_n-$  donde  $n$  es un número entero de 1 a 6. Como se detalló anteriormente, para realizaciones más preferidas de análogos y derivados de tetrahydroindolona según la presente invención, un vinculador preferido tiene  $n$  igual a 2 o 3. Lo siguiente son ejemplos particulares de análogos y derivados de tetrahydroindolona según la presente invención.
- 15 0033 Variose análogos o derivados de tetrahydroindolona según la presente invención son ópticamente activos, debido a la presencia de átomos de carbono quirales u otros centros de asimetría. En casos donde los análogos o derivados de tetrahydroindolona según la presente invención son ópticamente activos, todos los posibles enantiómeros o diastereoisómeros se incluyen a menos que se indique lo contrario pese a posibles diferencias en la actividad.
- 20 0034 Fracciones de tetrahydroindolona particularmente preferidas para la fracción A se describen a continuación.
- 0035 Según la presente invención la fracción de tetrahydroindolona para la fracción A es una fracción de tetrahydroindolona de Formula (II), abajo, en la que:



- 25
- 0036  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ , y  $R_7$  son todos hidrógeno.
- 0037 En general, los análogos y derivados de tetrahydroindolona descritos por la presente invención también incluyen sales y ésteres profármaco de estos conjugados bifuncionales. Es bien sabido que los compuestos orgánicos, incluyendo tetrahydroindolonas sustituidos y otros componentes de estos análogos y derivados de tetrahydroindolona, tienen múltiples grupos que
- 30

pueden acentuar o donar protones, dependiendo del pH de la solución en la cual están presentes. Estos grupos incluyen grupos carboxilo, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos ácido sulfónicos, y otros grupos conocidos por estar relacionadas en reacciones ácido-base. La recitación de un análogo o derivado de tetrahydroindolona incluye tal forma de sal como ocurre en el pH fisiológico o en el pH de una composición farmacéutica a menos que sean excluidos específicamente.

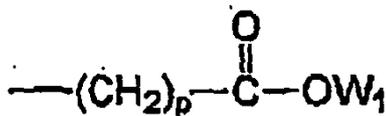
0038 De forma similar, ésteres profármacos pueden formarse por reacción de un grupo carboxilo o hidroxilo en el análogo o derivado de tetrahydroindolona ya sea con un ácido o un alcohol para formar un éster. Normalmente, el ácido o alcohol incluye un grupo alquilo inferior como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y butilo terciario. Estos grupos pueden ser sustituidos con sustituyentes como el hidroxilo, u otros sustituyentes. Tales profármacos son bien conocidos en la materia y no se necesita que sean más descritos aquí. El profármaco se convierte en el compuesto activo por hidrólisis del enlace éster, normalmente por enzimas intracelulares. Otros grupos adecuados que pueden ser usados para formar ésteres profármacos son bien conocidos en la materia.

0039 Como se mencionó anteriormente, el vinculador L es una fracción hidrocarbilo de uno a seis átomos de carbono, con la fracción de hidrocarbilo siendo opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo inferior, amino, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, alquilitio inferior, y oxo. Preferiblemente, el vinculador L tiene la estructura  $-(CH_2)_n-$  donde n es un número entero de 1 a 6. Como se detalla a continuación, para realizaciones más preferidas de análogos y derivados de tetrahydroindolona según la presente invención, un vinculador preferido tiene n igual a 2 o 3.

0040 La fracción B es: (i)  $-OZ$ , donde Z es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo, o heteroaralquilo; o (ii)  $N(Y_1)-D$ , donde  $Y_1$  es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, y donde D es una fracción cíclica o acíclica. Normalmente,  $Y_1$  es hidrógeno. Donde la fracción B es  $-OZ$ , la fracción B es un ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico. Normalmente, donde B es un éster de ácido carboxílico, la fracción Z es un alquilo inferior, como el metilo, etilo, butilo, propilo, o isopropilo.

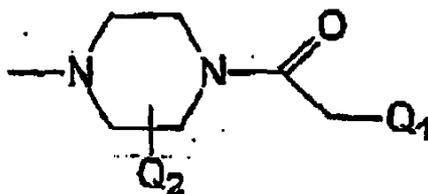
0041 La fracción D; como se describe más arriba, es una fracción que tiene al menos una carga polar, o grupo formando un enlace de hidrógeno para mejorar las propiedades metabólicas y la biodisponibilidad del análogo o derivado de tetrahydroindolona. La fracción D puede ser, pero no se limita a, una fracción con actividad fisiológica o biológica tal como la actividad nootrópica. En una alternativa, la fracción D puede ser una fracción que contiene al menos una función carboxilo, carboxamida, éster carboxilo, o carbonilo. En otra alternativa, la fracción D puede ser una fracción que contiene al menos una función hidroxilo, amino primario, amino secundario, amino terciario, sulfidrilo, o sulfonamidilo. La fracción D puede ser cíclica o acíclica. Las realizaciones de la fracción D se describen a continuación.

0042 Cuando la fracción D es una fracción cíclica o acíclica que contiene al menos una función carbonilo, carboxamida, éster carboxilo, o carbonilo, en una realización, D es un ácido carboxílico éster del ácido carboxílico con la estructura



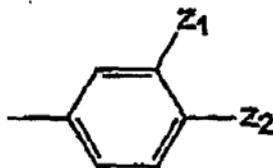
5 donde p es un número entero de 1 a 6 y W1 es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y alquilo inferior. Normalmente, si W1 es alquilo inferior, es metilo, etilo, propilo, butilo, o isobutilo. Normalmente, p es 3. Normalmente, W1 es hidrógeno o etilo.

10 0043 En otra realización, D y Y1 se toman juntas para formar un derivado de piperazina como se describe en D. Manetti et al., Simplificación Molecular de 1,4-Diazabicyclo[4.3.0]nonan-9-ones Da Derivados de Piperazina que Mantienen la Actividad Nootrópica Alta; J. Med. Chem. 43: 4499-4507 ("Manetti et al. (2000) (II)"). D es un análogo de estructura



15 donde Q1 es hidrógeno, metilo, etilo, butilo, o propilo, Q2 es hidrógeno o metilo, donde, si Q2 es metilo, éste puede estar localizado en cualquiera de las dos posiciones posibles en el anillo de piperazina.

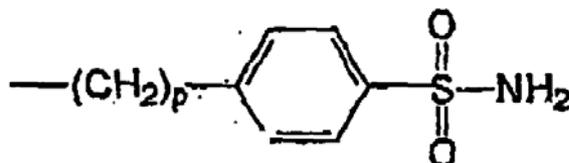
0044 En otra realización, D tiene la estructura



20 donde uno de Z1 y Z2 es hidrógeno, y el otro de Z1 y Z2 es  $-\text{COOH}$  o  $-\text{COOW}_1$ , donde W1 es alquilo. Normalmente, W1 es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, propilo, butilo, y isobutilo. Cualquiera de Z1 o Z2 puede ser hidrógeno. Cuando Z1 es hidrógeno y Z2 es  $-\text{COOH}$ , la fracción B es ácido p-aminobenzoico (PABA). Cuando Z1 es  $-\text{COOH}$  y Z2 es hidrógeno, la fracción B es ácido m-aminobenzoico (MABA). Cuando Z1 es hidrógeno y Z2 es  $-\text{COOW}_1$ , la fracción B es un éster de ácido p-aminobenzoico (PABA). Cuando Z1 es  $-\text{COOW}_1$  y Z2 es hidrógeno, la fracción B es un éster de ácido m-aminobenzoico (MABA). Normalmente, estos ésteres son ésteres de etilo.

25

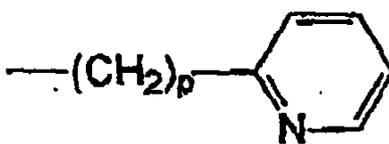
0045 Cuando la fracción D es una fracción que contiene al menos una función hidroxilo, amino primario, amino secundario, amino terciario, sulfhidrilo, o sulfonamidil, en una realización, D es una fracción fenilsulfonamidilo de estructura



5

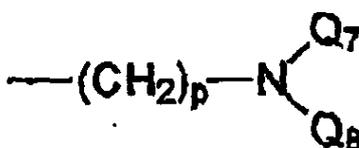
donde p es un número entero de 0 a 6. Normalmente, p es 2.

0046 En otra realización, D es una fracción alquilpiridilo de estructura



10 donde p es un número entero de 1 a 6. Normalmente, p es 1.

0047 En otra realización, D es una fracción dialquilaminoalquilo de la estructura



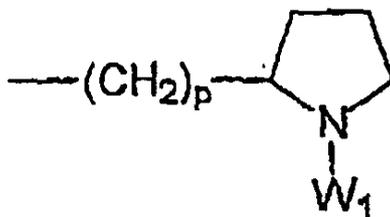
15 donde p es un número entero de 1 a 6 y Q7 y Q8 son alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, alcanoil, aroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, o heteroaroil en los cuales las partes de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O, o S, y cuando Q7 y Q8 están presente juntas y son alquilo, se pueden tomar juntas para formar un anillo de 5 o 6 elementos que puede contener otro heteroátomo que puede ser N, O, o S, de los cuales N puede ser sustituido con Y<sub>2</sub>, donde Y<sub>2</sub> es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcanoil, aroil, heteroaroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, aralquiaminocarbonilo, heteroaralquiaminocarbonilo, en la cual las partes de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O, o S, y donde W1 es alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, alcanoil, aroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, o heteroarilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, o heteroaralquilsulfonilo en la cual las partes de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O, o S. Donde Q7 y Q8 se pueden tomar juntas para formar un anillo

20

25

opcionalmente sustituido de cinco o seis elementos, el anillo es normalmente pirrolidina, piperidina, o morfolina. El anillo de pirrolidina puede ser opcionalmente sustituido con oxo. El anillo de piperidina puede ser opcionalmente sustituido con metilo o etilo. Normalmente, p es 2 o 3.

5 0048 En otra realización, D es una fracción alquilpirrolidina de la estructura



Donde p es un número entero de 1 a 6 y W1 es seleccionado del grupo consistente de metilo, etilo, y propilo. Normalmente, W1 es metilo. Normalmente; p es 2.

10 0049 Preferiblemente, un análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención tiene un logP de 1 a unos 4 con el fin de optimizar la biodisponibilidad y la penetración en el sistema nervioso central del análogo o derivado de tetrahydroindolona.

0050 En general, cualquier fracción A puede ser combinado con cualquier vinculador L y cualquier fracción B, incluyendo la fracción apropiada D, para producir un análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención. Sin embargo, existe un número de análogos o derivados de tetrahydroindolona particularmente preferidos según la presente invención. Estos incluyen los siguientes:

(1).4-[3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindolon-1-il)propionilamino}ácido benzoico éster etílico (Ejemplo 1);

20 (2) 4-[3-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindolon-1-il)propionilamino}ácido benzoico.

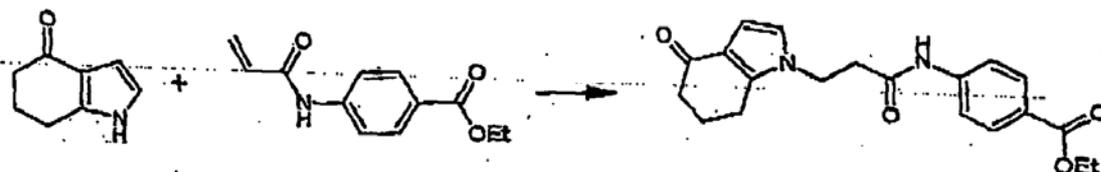
## II. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE ANÁLOGOS Y DERIVADOS DE TETRAHIDROINDOLONA SEGÚN LA PRESENTE INVENCION

0051 También están descritos en este documento los métodos para la síntesis de análogos y derivados de tetrahydroindolona modificados de aquellos descritos, por ejemplo, en la Patente U.S. No 5,091,432 a Glasky. En una ruta en general en la que los análogos y derivados de tetrahydroindolona contienen una fracción de tetrahydroindolona, la fracción de tetrahydroindolona es sustituida con un vinculador que a su vez está vinculado a la fracción B que completa la molécula como se describe más arriba. Esta ruta comprende los pasos de: (1) sintetizar una fracción tetrahydroindolona apropiadamente sustituida vinculada a un vinculador alifático en la que el vinculador se termina con un grupo carboxilo protegido así como con un éster del alquilo; (2) hidrolizar el éster del alquilo (u otro grupo protector de análogos) para producir un ácido carboxílico; (3) activar el ácido carboxílico libre convirtiéndolo a un éster nitrofenil; (4) reaccionar el éster nitrofenil con un grupo adecuado que puede formar una amida u otro enlace covalente estable con la fracción carboxilo, con apropiada protección para la

fracción reaccionando con el éster si fuera requerido; y (5) hidrolizar el grupo protector protegiendo la fracción reaccionando con el éster para producir el producto final.

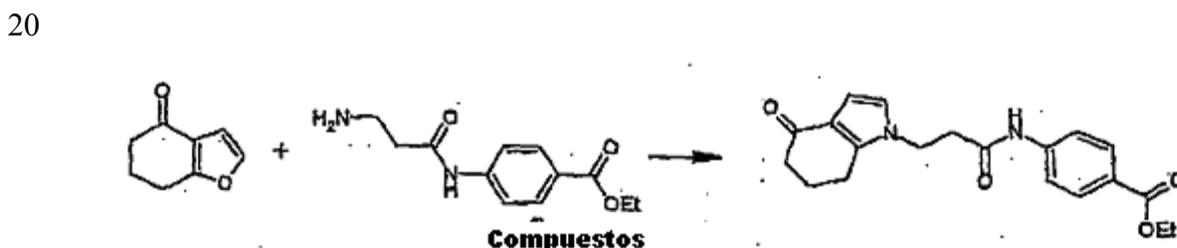
0052 La longitud del vinculador alifático unido covalentemente a la fracción de tetrahydroindolona puede ser variada para variar la distancia entre la fracción de tetrahydroindolona y la fracción B en el análogo o derivado de tetrahydroindolona.

0053 Otros métodos para la funcionalización de la fracción de tetrahydroindolona incluyen el uso de la adición Michael del 1-nitrógeno de la fracción tetrahydroindolona a la terminal de metileno de una acrilamida la cual ya contiene la fracción B. (ver a continuación)



0054 Otra reacción que puede usarse para funcionalizar tetrahydroindolonas es la reacción Mitsunobu. La reacción Mitsunobu es un método altamente versátil para la introducción de funcionalidades muy diversas en la reacción de tetrahydroindolona, debido a la gran variedad de alcoholes primarios que están disponibles comercialmente para su uso en esta reacción.

15 0055 un otro método de síntesis de análogos o derivados de tetrahydroindolona es mediante una tetrahydrobenzofuranona sustituida apropiadamente. La tetrahydro benzofuranona es reaccionada con una amino primaria adjunta al vinculador apropiado y la fracción B (ver a continuación). Matsumoto, et al. "A Facile Synthesis of. 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindolone." Heterocycles 22: 2313-2316 (1984)



### III. COMPUESTOS DE ANÁLOGOS Y DERIVADOS DE TETRAHIDROINDOLONA Y SUS USOS SEGÚN LA PRESENTE INVENCION

25 0056 Según la presente invención hay análogos y derivados de tetrahydroindolona para su uso en la estimulación de la neurogénesis en el sistema nervioso central de un mamífero.

0057 Dosis ejemplares según las enseñanzas de la presente invención para estos análogos y derivados de tetrahydroindolona van desde 0.0001 mg/kg a 60 mg/kg, aunque las dosis alternativas se contemplan como en el ámbito de la presente invención. Dosis adecuadas pueden ser elegidas por el médico tratante tomando en cuenta tales factores como el tamaño, peso, edad, y sexo de paciente, el estado fisiológico del paciente, la severidad de la condición para la cual el análogo o derivado de tetrahydroindolona esta siendo administrado, la respuesta

30

al tratamiento, el tipo y cantidad de otras medicaciones siendo administradas al paciente que pueden interactuar con el análogo y derivado de tetrahydroindolona, ya sea potenciándolo o inhibiéndolo, y otras consideraciones farmacocinéticas tales como las funciones hepática y renal.

5 0058 Se cree que la administración de análogos o derivados de tetrahydroindolona incrementa el nivel de ARNm que codifica al menos un factor neurotrófico en un tejido que está en comunicación química con una neurona motora o una neurona sensorial. El término “comunicación química” como se usa en este documento significa que al menos una sustancia química que puede afectar el crecimiento, diferenciación, supervivencia, o funcionamiento de  
10 neuronas motoras o neuronas sensoriales puede fluir del tejido a la neurona. El factor neurotrófico estimula el crecimiento de neuronas.

0059 El término “cantidad efectiva” como se usa aquí en esta especificación significa una cantidad del análogo o derivado de tetrahydroindolona que causa un incremento detectable en el nivel del ARN mensajero de al menos uno de los factores neurotróficos recitados o de otro  
15 factor neurotrófico conocido en la materia que puede ser medido. Métodos para la medición de niveles de ARNm normalmente implican la hibridación con sondas que contienen secuencias específicas de ARNm y detectando la cantidad de ácido nucleico híbrido formado. El ácido nucleico híbrido formado es normalmente detectado por una etiqueta incorporada en uno de las dos cadenas del ácido nucleico que forma el híbrido. Esta etiqueta puede ser radioactiva o no  
20 radioactiva; si es no radioactiva, puede ser fluorescente, quimioluminescente, bioluminescente, enzimática, o puede hacer uso de otra propiedad detectable. La detección puede también realizarse usando el mecanismo de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o una variante de las mismas. La reacción en cadena de polimerasa se describe en detalles en la Patente U.S. No. 4,683,195 a Mullis et al. y la Patente U.S. No. 4,683,202 a Mullis et al. Otros métodos de  
25 detección, incluyendo otros métodos de amplificación, son conocidos en la materia. Un método particularmente adecuado utiliza la transcripción reversa con la transcriptasa inversa MMLV seguido por PCR.

0060 También descrito en este documento están los análogos y derivados de tetrahydroindolona para su uso en un método ya sea para el incremento neuronal, inhibiendo la  
30 función de formación del péptido-beta amiloide ( $A\beta$ ) o estimulando la formación del derivado secretado de la proteína precursora del amiloide conocida como sAPP $\alpha$  mediante la administración a un paciente con una enfermedad neurológica o un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención como se mencionó anteriormente. La  
35 enfermedad necrológica puede ser una enfermedad neurodegenerativa, tal como, pero no limitándose a, la enfermedad de Alzheimer (AD). Alternativamente, la enfermedad neurológica puede ser un trastorno del neurodesarrollo tal como, pero no limitado a, el síndrome de Down.

0061 También descrito en este documento están los derivados de tetrahydroindolona para su uso en un método de tratamiento de la neuropatía periférica que comprende la administración a un paciente con neuropatía periférica una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención. Normalmente, en este método, la administración del análogo o derivado de tetrahydroindolona induce brote de nervio periférico en la piel del paciente a quien le es administrado el análogo o derivado de tetrahydroindolona. El nervio periférico brotante puede ser nervio nociceptivo brotante. Normalmente, el nervio nociceptivo brotante es inducido sin la presencia de hiperalgesia. La neuropatía periférica puede ser neuropatía diabética o puede ser una neuropatía asociada con las siguientes condiciones: acromegalia, hipotiroidismo, el SIDA, la lepra, la enfermedad de Lyme, el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, periarteritis nodosa, la granulomatosis de Wegener, la arteritis craneal, sarcoidosis, la administración de otros agentes terapéuticos, ej., medicamentos oncolíticos. Aun otro aspecto de la presente invención es un método de crecimiento de la función neuronal mediante la inducción de proliferación y diferenciación de células precursoras neuronales. En general, el método comprende la administración a un mamífero una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahydroindolona como se describe más arriba para inducir la proliferación de células precursoras neuronales en el mamífero.

0062 Dependiendo de las necesidades en particular del sujeto individual involucrado, el análogo o derivado de tetrahydroindolona según la presente invención puede ser administrado en varias dosis para proporcionar concentraciones eficaces de tratamiento basadas en las enseñanzas de la presente invención. Lo que constituye una cantidad efectiva del análogo o derivado de tetrahydroindolona seleccionado puede variar en función de factores tales como la actividad del análogo o derivado de tetrahydroindolona seleccionado, las características fisiológicas de la medida o la naturaleza de la enfermedad o condición del sujeto, y el método de administración. Generalmente, las dosis iniciales serán modificadas para determinar la dosis óptima para el tratamiento del sujeto mamífero en particular. Los análogos o derivados de tetrahydroindolona pueden ser administrados utilizando un número de rutas diferentes incluyendo por vía oral, tópica, transdérmica, la inyección intraperitoneal, o la inyección intravenosa directamente en el torrente sanguíneo. Por supuesto, cantidades efectivas del análogo o derivado de tetrahydroindolona pueden también ser administradas a través de inyección en el líquido cefalorraquídeo para perfusión directamente en el cerebro, si lo desea.

0063 Los métodos anteriores pueden llevarse a cabo utilizando un análogo o derivado de tetrahydroindolona administrado a un mamífero ya sea solo o en combinación como una formulación farmacéutica. Además, el análogo o derivado de tetrahydroindolona puede ser combinado con excipientes farmacéuticamente aceptables y materiales de soporte tales como diluyentes inertes sólidos, disoluciones acuosas, o disolventes orgánicos no tóxicos. Si se desea, estas formulaciones farmacéuticas pueden también contener agentes preservantes y

estabilizantes y similares, así como cantidades menores de sustancias auxiliares como agentes humectantes o emulsionantes, así como agentes reguladores del pH y similares los cuales mejoran la eficacia del ingrediente activo. El portador farmacéuticamente aceptable puede ser elegido de aquellos generalmente conocidos en la materia incluyendo, pero no limitado a,

5 albúmina de suero humano, intercambiadores de iones, dextrosa, alúmina, lecitina, sustancias tampón como el fosfato, glicina, ácido sórbico, glicol de propileno, glicol de polietileno, y sales o electrolitos como el sulfato de protamina, cloruro de sodio, o cloruro de potasio. Otros vehículos pueden ser utilizados.

0064 Las composiciones líquidas pueden también contener fases líquidas ya sea como adición o para la exclusión de agua. Ejemplos de tales fases líquidas adicionales son la glicerina, aceites vegetales tales como el aceite de algodón, ésteres orgánicos tales como etil oleato, y emulsiones agua-aceite.

10

0065 Las composiciones se pueden hacer en formaciones de aerosoles (e.d. pueden ser “nebulizadas”) para ser administradas por inhalación. Las formulaciones de aerosoles pueden ser posicionadas en propelentes aceptables presurizados, tales como el diclorometano, propano, o nitrógeno. Otros propelentes adecuados son conocidos en la materia.

15

0066 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral, tales como, por ejemplo, mediante vías intravenosas, intramuscular, intradérmica, y subcutánea, incluyen soluciones isotónicas de inyección estéril acuosa y no acuosa. Estos pueden contener agentes antioxidantes, tampones, preservadores, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación isotónica con la sangre del paciente en particular. Alternativamente, estas formulaciones pueden ser suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, agentes espesantes, solubilizantes, estabilizantes, y conservantes. Las composiciones adecuadas para su uso en métodos según la presente invención pueden ser administradas, por ejemplo, por infusión intravenosa, vía oral, tópica, por vía intraperitoneal, intravesical, o intratecal. Las formulaciones de análogos o derivados de tetrahidroindolona adecuados para su uso en métodos según la presente invención pueden presentarse en envases sellados de una sola dosis o de múltiples dosis, en formas físicas tales como ampollas o viales.

20

25

#### 30 IV. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

0067 También descritas en este documento están las composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica puede comprender: (1) una cantidad efectiva de un análogo o derivado de tetrahidroindolona según la presente invención como se describe más arriba; y (2) un portador farmacéuticamente aceptable.

35 0068 Un portador farmacéuticamente aceptable puede ser elegido de aquellos generalmente conocidos en la materia incluyendo, pero no limitado a, albúmina de suero humano, intercambiadores de iones, alúmina, lecitina, sustancias tampón como el fosfato, glicina, ácido

sórbico, sorbato de potasio, y sales o electrolitos como el sulfato de potasio. Otros portadores pueden ser utilizados.

0069 La presente invención es ilustrada por los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son presentados sólo para propósitos ilustrativos y no tienen por objeto limitar la invención.

#### 5 Ejemplo 1

##### Síntesis de Éster de etilo de ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolona-1-il)propionilamino}

0070 Para una solución de cloruro de acriloil (1.80 mL, 13.32 mmol) en diclorometano seco (10mL) fue añadido lentamente gota a gota, a través de embudo de adición, una solución de 10 éster etilo del ácido 4-aminobenzoico (2.0 g, 12.11 mmol) y trietilamina (1.86 mL, 13.32 mmol) en diclorometano seco (5 mL) durante unos 30 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue luego dividida entre diclorometano y agua en un embudo de separación. La capa orgánica fue lavada con 2 N HCl, secada con sulfato de sodio, y concentrada a vacío hasta su secado. El residuo resultante se tritura con hexano, y filtra al vacío para obtener 2.20 g (76%) de éster etilo de ácido 4-acriloilaminobenzoico como un sólido.

15 0071 En el segundo paso, el éster etilo de ácido 4-acriloilaminobenzoico (200 mg, 0.91 mmol), 1,5,6,7-tetrahidro-4H-indol-4-one (123 mg, 0.91 mmol) y carbonato de potasio (126 mg, 0.91 mmol) se combinaron en N,N-dimetilfomamida seca (3 mL) y agitado a temperatura ambiente durante 24 horas, luego calentado a 60°C durante 6 horas. Se añadió agua (20 mL) y el precipitado resultante se filtró al vacío lavándolo con agua. El sólido aislado se secó al vacío para producir 180 mg (56%) del compuesto de título.

#### 20 Ejemplo 2

##### Método de Evitación Pasiva de los Compuestos de Ensayo

0072 La evitación pasiva es un paradigma de memoria aguda que indica una función neuronal 25 incrementada. En este paradigma se permite a los ratones ingresar en un compartimento oscuro desde un compartimento iluminado, pero se les da un choque eléctrico (2 mA durante 5 segundos) cuando entran en el compartimento oscuro. Después de 24 horas de esta sesión de entrenamiento, los animales que se colocan en el compartimento iluminado de dos compartimentos (luz-oscuridad) no hacen la transición en el compartimento oscuro. Si un agente amnestico (30 mg/kg cicloheximida i.p. en salina) es dado inmediatamente después de 30 la sesión de entrenamiento a los animales, estos harán la transición al compartimento oscuro (e.d. se pierde la memoria de choque). Los compuestos con efectos nootróficos o anti-amnesticos sospechados son dados mediante administración i.p. dos horas antes de la prueba de entrenamiento en un intento de bloquear los efectos de la cicloheximida. Los ratones que 35 exhiben efectos nootróficos positivos son aquellos que evitan pasar a la cámara oscura. Esta respuesta se define como el comportamiento de evitación pasiva. Una respuesta de no efecto en este ensayo se define como la incapacidad de permanecer en el compartimento iluminado durante 120 segundos.

Ejemplo 3

Prueba de Evitación Pasiva de Éster Etilo de Ácido Benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindolon-1-il)propionilamino} (Ejemplo 1) Administrado por Vía Intraperitoneal.

0073 La prueba de evitación pasiva del Ejemplo 2 fue utilizada para probar éster etilo de ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindolon-1-il)propionilamino} (Ejemplo 1) con administración intraperitoneal con dosis que van de 0.0001 a 10 mg/kg. La dosis efectiva mínima (MED) es 0.0001 mg/kg.

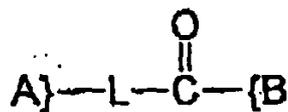
Ventajas de la Presente Invención

0074 La presente invención proporciona análogos y derivados de tetrahydroindolona que ejercen un número de funciones biológicas y fisiológicas, particularmente el aumento de la función neuronal que puede implicar la regeneración del nervio en el sistema nervioso periférico, la neurogénesis en el sistema nervioso central, y la neuroprotección. Los análogos y derivados de tetrahydroindolona de la presente invención son capaces de pasar a través de la barrera hematoencefálica y ejercer sus efectos en el sistema nervioso central. Los componentes del análogo o derivado de tetrahydroindolona pueden ser elegidos para optimizar la actividad deseada o rango de actividades de la molécula e incrementar la biodisponibilidad.

0075 Aunque la presente invención ha sido descrita en detalle considerable, con referencia a ciertas versiones preferidas de la misma, otras versiones y realizaciones son posibles. Por tanto, el alcance de la invención esta determinado por las siguientes reivindicaciones.

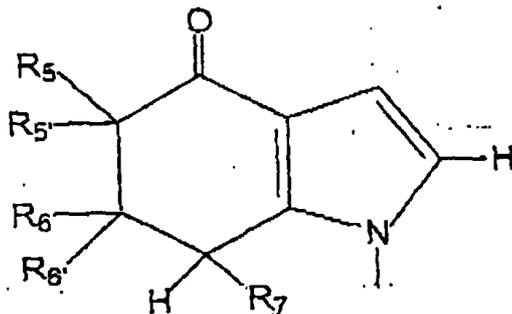
R9J-B8-757-CB9G

1. El compuesto de Formula (I):



5 donde:

(a) A es una fracción de tetrahidroindolona de la Formula II



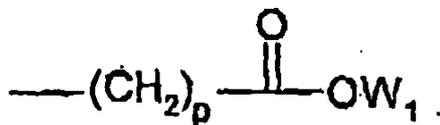
10 donde:

(i) N esta unido a L;

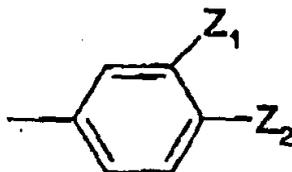
(ii) R5, R5', R6, R6' y R7 son todos hidrógeno;

(b) L es un grupo hidrocarbilo de 1 a 6 átomos de carbono que pueden ser cíclicos, con el grupo hidrocarbilo siendo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de, amino, hidroxilo, y oxo o C<sub>1-10</sub> alquilo, C<sub>1-10</sub> alcoxi, C<sub>1-10</sub> alquilamino o C<sub>1-10</sub> alquiltio; y

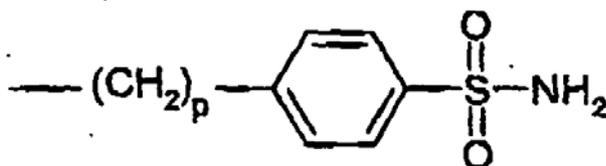
(c) B es -OZ o N(Y1)-D, donde Z es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, aralquilo, o heteroaralquilo, e Y1 es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo, y donde D es una fracción cíclica o acíclica seleccionada de las siguientes estructuras:



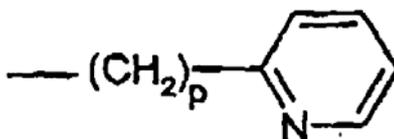
20 donde p es un número entero de 1 a 6, y W<sub>1</sub> es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-10</sub> alquilo;



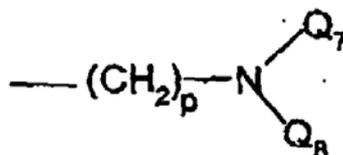
25 donde uno de Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> es hidrógeno, y el otro de Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> es COOH o COOW<sub>1</sub>, y donde W<sub>1</sub> es alquilo;



5 donde p es un número entero de 0 a 6;



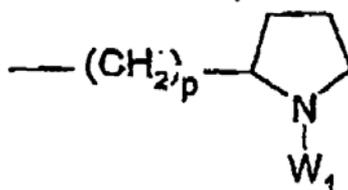
10 donde p es un número entero de 1 a 6;



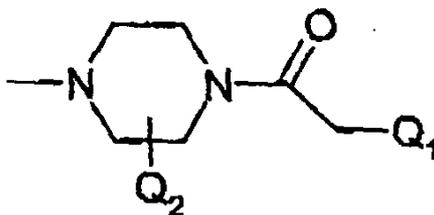
15 donde p es un número entero de 1 a 6, y  $Q_7$  y  $Q_8$  son alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, alcanoil, aroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, o heteroanoil en la cual las partes de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O ó S, o cuando  $Q_7$  y  $Q_8$  están presentes juntas y son alquilo, pueden ser tomadas juntas para formar un anillo de 5 o 6 elementos el cual puede contener otro heteroátomo que puede ser N, O, ó S,

20 de las cuales N puede ser sustituida con  $Y_2$ , donde  $Y_2$  es alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcanoil, aroil, heteroaroil, aralcanoil, heteroaralcanoil, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, aralquiaminocarbonilo, o

25 heteroaralquiaminocarbonilo, en las cuales las posiciones de alquilo pueden ser cíclicas y pueden contener de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser N, O, ó S, o  $Q_7$  y  $Q_8$  pueden ser tomadas juntas para formar un anillo sustituido opcional de cinco o seis elementos seleccionado de pirrolidina, piperidina, o morfolina, donde el anillo de pirrolidina puede ser sustituido con oxo y el anillo de piperidina puede ser sustituido con metilo o etilo; y



donde p es un número entero de 1 a 6 y  $W_1$  es seleccionado de un grupo consistente de metilo, etilo y propilo; o donde D y  $Y_1$  puede ser tomadas juntas para formar la siguiente estructura:



- 5 donde  $Q_1$  es hidrógeno, metilo, etilo, butilo, o propilo y  $Q_2$  es hidrógeno o metilo.
2. El compuesto de la reivindicación 1 donde L tiene la estructura  $-(CH_2)_n-$  donde n es un número entero de 1 a 6.
3. El compuesto de la reivindicación 2 donde n es 2.
4. El compuesto de la reivindicación 1 donde la fracción B es  $N(Y_1)-D$ .
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 4 donde  $Y_1$  es hidrógeno.
6. El compuesto de la reivindicación 4 donde  $Y_1$  es  $C_{1-10}$  alquilo.
7. El compuesto de la reivindicación 6 donde  $Y_1$  es metilo.
8. Un compuesto que es éster etilo de ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino]}.
- 15 9. Un compuesto que es ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino]}.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la estimulación de la neurogénesis en un mamífero.
11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de
- 20 un medicamento para la estimulación de la neurogénesis en un mamífero.
12. Éster etilo de ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino]} o ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino]} para su uso en la estimulación de la neurogénesis en un mamífero.
13. Uso de éster etilo de ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino]} o ácido benzoico 4-[3-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidroindolon-1-il)propionilamino]}
- 25 para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la neurogénesis en un mamífero.
14. El uso de la reivindicación 11 o 13 o un compuesto de la reivindicación 10 o 12 donde la cantidad efectiva del compuesto esta entre 0.0001 mg/kg a 60 mg/kg de peso corporal del
- 30 mamífero.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION**

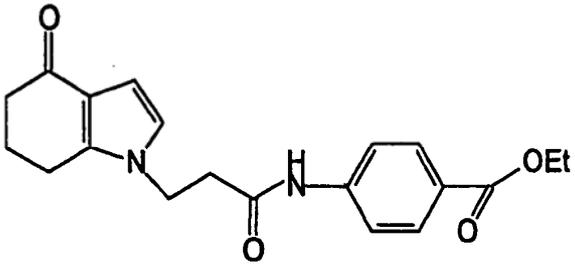
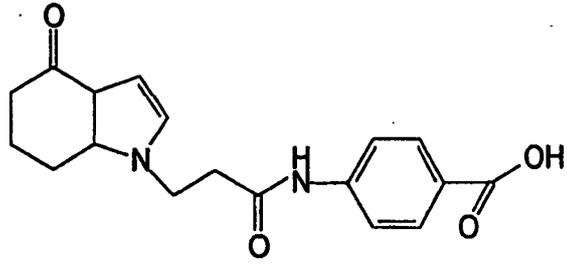
Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- US 5646300 A [0004]
- WO 0177075 A [0005]
- WO 0204448 A [0006]
- US 5091432 A, Glasky [0052]
- US 4683195 A, Mullis [0061]
- US 4683202 A, Mullis [0061]

**Literatura no relacionada con patentes citada en la descripción**

- **D. Manetti et al.** molecular Simplification of 1,4-Diazabicyclo[4.3.0]nonan-9-ones Gives Piperazine Derivatives That Maintain High Nootropic Activity. J.Med. Chem., 2000, vol. 43, 4499-4507 [0044]
- **Matsumoto et al.** A Facile Synthesis of 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindolone. Heterocycles, 1984, vol. 22, 2313-2316 [0056]

Ejemplo	Compuesto	MED, IP <sup>a</sup>
1		0.001 mg/kg
1 <sup>b</sup>		NT

<sup>a</sup> Intraperitoneal

<sup>b</sup> Oral

<sup>c</sup> Se puede derivar a partir del compuesto del Ejemplo 1 de la hidrólisis

FIGURA 1