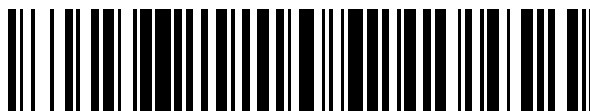


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 873**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2007** **E 07733884 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 1991541**

54 Título: **Derivados novedosos de pirona-indol y proceso para su preparación**

30 Prioridad:

15.02.2006 US 773322 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2013

73 Titular/es:

**NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED
(100.0%)
8 HANECHOSHET STREET
TEL AVIV 69710, IL**

72 Inventor/es:

**LAUDON, MOSHE y
PELEG-SHULMAN, TAL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 873 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).

DESCRIPCIÓN

Derivados novedosos de pirona-indol y proceso para su preparación

Esta solicitud reivindica la prioridad respecto a la solicitud de patente de los EE. UU. 60/773.322, presentada el 15 de febrero de 2006. Esta solicitud se incorpora a la presente por referencia.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las alfa- y gamma-pironas son clases de compuestos que se ha demostrado que están ligados a varias características farmacológicas y conductuales que incluyen los efectos antioxidantes, neuroprotectores, ansiolíticos y sedantes. En concreto, se ha aislado a partir de la flor de la pasión un derivado de una gamma-pirona denominado maltol y se ha demostrado que provoca sedación del sistema nervioso central (SNC) y reducción en la movilidad espontánea en animales y en la agitación inducida por la cafeína; estos efectos están mediados por la activación de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Soulimani et al., J. Ethnopharmacology 57:11, 1997; Dhawan et al., J. Ethnopharmacology 78: 165-70, 2001). Se ha demostrado que otros miembros de esta familia, los ácidos gamma-pirona coménico, mecónico y quelidónico ejercen efectos sedantes a través de la interacción con los receptores opioides (solicitud de patente de los EE. UU. N.º 2003/0181516).

- 15 La superfamilia del receptor GABA_a representa una de las clases de receptores a través de los cuales el principal neurotransmisor inhibitorio, el GABA, actúa. Ampliamente distribuidos, aunque de manera desigual, en el cerebro de los mamíferos, estos receptores y en particular un complejo de proteínas denominado el receptor GABA_a, provoca alteraciones en la conductancia del cloruro y en la polarización de la membrana (Mehta y Ticku, Brain Res. Brain Rev. 29:196-217, 1999).
- 20 Los fármacos benzodiazepínicos ejercen su acción ansiolítica, analgésica e hipnótica interaccionando con los sitios de unión de las benzodiazepinas en el receptor GABA_a. Además del sitio de unión de las benzodiazepinas, el receptor GABA_a contiene varios sitios diferentes de interacción con otras clases de fármacos que modulan las actividades GABAérgicas, incluidos los hipnóticos no benzodiazepínicos (p. ej., zolpidem, zaleplón, indiplón, zopiclona) (Sanger, CNS Drugs, 18 (Supl. 1):9-15, 2004), esteroides, picrotoxina y barbitúricos. Los sitios de unión de las benzodiazepinas y no benzodiazepinas en el complejo del receptor GABA_a no se superponen con el sitio de unión del GABA o de ningún otro fármaco (remítase a, p. ej., Cooper et al., The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 6.ª ed., págs. 145-148, Oxford University Press, Nueva York, 1991). Los estudios electrofisiológicos indican que la principal acción de las benzodiazepinas y no benzodiazepinas es el aumento de la inhibición GABAérgica de la excitabilidad neuronal. Esto es debido a la potenciación del flujo de cloruro hacia el interior de las células inducido por el GABA y la posterior hiperpolarización de la membrana. La modulación alostérica clínicamente importante de los receptores del GABA por las benzodiazepinas y no benzodiazepinas ha sido un área de importantes descubrimientos farmacológicos en los últimos años. Se sabe que los agonistas que actúan en el sitio de las benzodiazepinas ejercen efectos hipnóticos, sedantes y ansiolíticos, mientras que los compuestos que actúan como agonistas inversos en este sitio provocan efectos proconvulsivos, potenciadores de la cognición y ansiogénicos (Dawson et al., CNS Spectr. 10:21-7, 2005).
- 35 Los principales trastornos para los cuales los receptores GABA_a representan dianas terapéuticas importantes incluyen los trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, epilepsias, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, dolor y trastornos del sueño. Se sabe que los moduladores del receptor del GABA desempeñan una función importante en el sueño y los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA_a se han utilizado ampliamente para promover y mantener el sueño en varios trastornos del sueño primarios y secundarios (Sanger, CNS Drugs, 18 (Supl. 1):9-15, 2004).
- 40

A pesar de que las benzodiazepinas poseen un largo historial de uso farmacéutico como ansiolíticos, estos compuestos presentan frecuentemente una serie de efectos secundarios no deseados. Estos pueden incluir deterioro cognitivo, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol, mayor riesgo de caídas y una tendencia a la tolerancia y dependencia de fármacos. Un aspecto importante de estas actividades es el efecto diurno residual que da como resultado un deterioro de la vigilancia diurna. Por tanto, se buscan moduladores del receptor del GABA nuevos con menos efectos secundarios inadecuados.

- Los compuestos de tipo indol, específicamente aquellos relacionados con la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) y la melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) ejercen efectos intensos sobre el SNC y, por tanto, afectan al sueño, vigilia, apetito y estado de ánimo. Hay un gran número de áreas clínicamente relevantes donde se ha demostrado la participación del sistema de la melatonina (Bubenik et al., Biol. Signals Recept. 7:195-219, 1998). Estas incluyen la regulación de la temperatura corporal interna (Strassman et al., J. Appl. Physiol. 71:2178-2182, 1991; Krauchi et al., J. Appl. Physiol. 83:134-9, 1997), respuestas inmunitarias (Maestroni y Conti, J. Neuroimmun. 28:167-176, 1990; Fraschini et al., Acta Oncol. 29:775-776, 1990; Guerrero y Reiter, Endocr. Res. 18:91-113, 1992), desarrollo de la pubertad, ovulación, reproducción estacional, grasa epididimal y retroperitoneal, así como los niveles de ghrelina, hormona del crecimiento, leptina e insulina plasmáticas (Rasmussen et al., Endocrinology 140: 1009-12, 1999; Cramer et al.,
- 50
- 55

- Arzeneim-Forsch 26:1076-1078, 1976; Wright et al., Clin. Endocrinol. 24:375-382, 1986, Paccotti et al., Chronobiologia 15:279-288, 1988; Valcavi et al., Clin. Endocrinol. 39:139-199, 1993; Mustonen et al., Endocrine 16:43-6, 2001), ritmos del cortisol, presión ocular (Samples et al., Curr. Eye Res. 7:649-653, 1988; Rhode et al., Ophthalmic Res. 25:10-15, 1993), presión sanguínea (Scheer et al., Hypertension 43:192-7, 2004), metabolismo de la glucosa, ghrelina, leptina y masa de la grasa corporal, secreción de la orina y vasopresina (Song et al., FASEB J. 11:93-100, 1997; Yasin et al., Brain Res. Bull. 39:1-5, 1997). En algunos casos, los trastornos psiquiátricos pueden tener etiologías cronobiológicas subyacentes (p. ej., el trastorno afectivo estacional) y son candidatos evidentes para la terapia con melatonina (Miller, Altern. Med. Rev. 10:5-13, 2005). La melatonina también actúa como neutralizador de los radicales libres y antioxidante (Pooggeler et al., J. Pineal Res. 14:151-168, 1993).
- 10 Hay indicios sólidos de que la melatonina regula de manera específica el sueño y la vigilia en los seres humanos. Se ha administrado melatonina para volver a sincronizar ritmos circadianos que estaban desfasados respecto al ciclo fotoperiódico. Por ejemplo, los trastornos del sueño/vigilia causados al cruzar rápidamente las zonas horarias (síndrome de desfase horario), en pacientes con el síndrome de la fase del sueño retrasada (SFSR), turnos laborales y ceguera total, se pueden tratar con melatonina o análogos de melatonina (remítase a las patentes de los EE. UU. N.ºs 4.600.723 y 4.666.086 de Short et al. y 5.242.941 de Lewy et al.). Además, la melatonina tiene propiedades hipnóticas/sedantes
- 15 directas tanto en sujetos humanos insomnes como normales (p. ej., Luboshizsky et al., Sleep Med. Rev. 2:191-202, 1998; patente de los EE. UU. N.º 5.403.851 de D'Orlando et al.). Se ha demostrado que los trastornos del sueño en ancianos responden al tratamiento con melatonina (Garfinkel et al., Lancet 346:541-543, 1995; Pandi-Perumal et al., Exp. Gerontol. 40:911-25, 2005; patente de los EE. UU. N.º 5.498.423 de Zisapel). La melatonina y sus análogos reducen la latencia del sueño en pacientes con insomnio (Roth et al., Sleep, 28:303-7, 2005, Zhdanova et al., Clin. Pharmacol. Ther. 57:552-8, 1995) o depresión (Papp et al., Neuropsychopharmacology 28:694-703, 2003) y en particular mejoran el valor restaurador del sueño en pacientes con insomnio, lo que da como resultado una mayor
- 20 vigilancia diurna (Zisapel, solicitud de patente de PCT N.º WO 03/015690).
- Hay un amplio espectro de respuestas sintomáticas a los tratamientos con melatonina en diferentes trastornos. Estas incluyen la ansiedad (Loiseu et al., Eur. Neuropsychopharmacol. 2005), convulsiones (Munoz-Hoyos et al., J. Child. Neurol. 13:501-9, 1998), dolor (Ray et al., Indian J. Med. Sci. 58:122-30, 2004), cefalea en racimos y migraña (Peres, Cephalalgia 25:403-11, 2005), depresión, manía y esquizofrenia (remítase a Dobocovich "Antidepressant Agents", patente de los EE. UU. N.º 5.093.352; Shamir et al., J. Clin. Psychopharmacol. 20:691-4, 2000) glaucoma, envejecimiento, estrés (Armstrong y Redman, Med. Hypotheses 34:300-309, 1991; Reiter, Bioassays 14: 169-175,
- 30 1992), hipertensión (Scheer et al., Hypertension 43:192-7, 2004, Zisapel, solicitud de patente de los EE. UU. N.º 10/169.467), síndromes de abstinencia (Zisapel, patente de los EE. UU. N.º 6.469.044), osteoporosis (Cardinali et al., J. Pineal Res. 34:81-7, 2003), diferentes cánceres (González et al., Melanoma Res. 1:237-243, 1991; Lissoni et al., Eur. J. Cancer 29A: 185-189, 1993; Blask et al., Endocrine 27:179-88, 2005; patentes de los EE. UU. N.ºs 5.196.435 de Clemens et al. y 5.272.141 de Fraschini et al.), tumores benignos y enfermedades proliferativas tales como la hiperplasia prostática benigna (HPB) (patente de los EE. UU. N.º 5.750.557 y patente europea N.º EP 0565296B de Zisapel), psoriasis, anticoncepción y fertilidad, pubertad precoz, síndrome premenstrual e hiperprolactinemia (Pevre et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1383-1388, 1978; Purry et al., Am. J. Psychiatry 144: 762-766, 1987; Waldhauser et al., Clin. Endocrinol. Metab. 73:793-796, 1991; Bispink et al., J. Pineal Res. 8:97-106, 1990; Cagnacci et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 73:210-220, 1991; Voordouw et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 74:10-108, 1992; remítase a las
- 40 patentes de los EE. UU. N.ºs 4.855.305 y 4.945.103 de Cohen et al. y 5.272.141 de Fraschini et al.).
- La melatonina es beneficiosa para el tratamiento y prevención de trastornos neurodegenerativos (Skene et al., Brain Rev. 528:170-174, 1990; Feng et al., J. Pineal Res. 37:129-36, 2004), accidente cerebrovascular isquémico (Cho et al., Brain Research 755:335-338, 1997; Reiter et al., Exp. Biol. Med. 230:104-17, 2005), enfermedad de Alzheimer (Pappola et al., J. Neurosci. 17:1683-90, 1997; Feng y Zhang, Free Radic. Biol. Med. 37:1790-801, 2004) y síndrome de la muerte
- 45 infantil súbita (SMIS) (patente de los EE. UU. N.º 5.500.225 de Laudon et al.).
- Hasta la fecha se han identificado tres subtipos de receptores de la melatonina: MT-1, MT-2 y la dihidronicotinamida-ribosido-quinona-reductasa 2 que en ocasiones se denomina MT-3 o receptor ML2 de melatonina (Dubocovich et al., IUPHAR media, Londres, GB, 187-93, 1998; Maillet et al., FEBS Lett. 3:578-116-20, 2004). MT-1 está localizado en el SNC y en órganos periféricos tales como los riñones y el tracto urogenital, mientras que MT-2 está localizado
- 50 principalmente en el sistema nervioso central. A los sitios MT-3 (ML2) no se les han atribuido actividades fisiológicas. Además, la melatonina interacciona con proteínas intracelulares tales como la calmodulina (Anton-Tay et al., J. Pineal Res., 24:35-42, 1998) y las proteínas asociadas a la tubulina (Cardinali et al., J. Pineal Res. 23:32-9, 1997). Los patrones de retención de la melatonina radioactiva inyectada en ratas mostró acumulación de melatonina en el cerebro, pituitaria, pulmón, corazón, gónadas y órganos sexuales accesorios (Withyachumarnkul et al. Life Sci. 12:1575-65, 1986).
- 55 Claramente, existe un amplio espectro de usos terapéuticos de la melatonina y sus análogos. En consecuencia, la identificación de compuestos novedosos que interactúen con el sistema melatoninérgico como agentes terapéuticos potenciales (Zlotos, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 338:229-247, 2005) sigue suscitando interés. Estos compuestos pueden ofrecer una duración mayor, una localización selectiva y una eficacia mayor que las de la melatonina.

Se sabe que la serotonina (5-HT) modula numerosos sistemas conductuales y psicológicos lo que explica los numerosos fármacos basados en la 5-HT utilizados como tratamientos de cuadros clínicos muy diferentes. Hay amplios tratamientos terapéuticos dirigidos a aumentar o disminuir la función de la 5-HT en sitios seleccionados, en cuadros clínicos muy diferentes. Investigaciones sobre el recambio de la 5-HT en el SNC y en los tejidos periféricos han
5 mostrado que las alteraciones en el metabolismo de la 5-HT están asociadas con un amplio número de cuadros clínicos, y se ha demostrado que muchos fármacos, tales como los antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos, alteran la función de la 5-HT en varios trastornos. El desarrollo y la generalización del uso clínico de inhibidores selectivos de la recaptación de la 5-HT (ISRS) y la descripción preclínica de los diferentes subtipos de receptores de la 5HT y sus
10 acoplamiento con los sistemas de mensajeros intracelulares y el desarrollo de fármacos que actúan selectivamente sobre estos sistemas, han catalizado la eclosión de nueva información científica en este campo. En la actualidad está claro que los sistemas de la 5-HT son extremadamente diversos y que participan en multitud de procesos psicológicos y conductuales. En contraste, el desarrollo de antagonistas y agonistas específicos del receptor de la 5-HT han dado lugar a intervenciones terapéuticas dirigidas más específicas tales como el uso del sumatriptán, antagonista de tipo 5-HT, en la migraña y cefalea en racimos, y del ondansetrón, antagonista del receptor 5-HT₃, en el control de las náuseas y la
15 emesis.

Hay un gran número de áreas clínicamente relevantes en las cuales se ha demostrado la participación del sistema de la 5-HT. Estas incluyen la regulación del estado de ánimo, el miedo y la ansiedad, el aprendizaje y la memoria, el control cognitivo, la regulación de la ingesta de alimentos y el apetito, el sueño, la función sexual, el control de impulsos, la regulación conductual del desarrollo, el envejecimiento y la neurodegeneración, la motivación y la recompensa, la
20 sensibilidad al dolor, la emesis, el mioclonos, la regulación neuroendocrina, la regulación del ritmo circadiano, la respuesta al estrés y el síndrome carcinoide.

Hay un amplio espectro de respuestas sintomáticas a los tratamientos con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) en diferentes trastornos. La mayor disponibilidad de diferentes ISRS para su uso clínico ha dado lugar a ensayos de tratamiento en una amplia variedad de diferentes cuadros clínicos. Los estudios comparativos con placebo
25 han mostrado resultados positivos en el tratamiento con ISRS en: depresión, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, síndrome premenstrual, bulimia nerviosa, trastorno autista, neuropatía diabética y obesidad diabética. Se ha informado de un amplio espectro de cuadros clínicos que han mostrado una respuesta sintomática tras el tratamiento con ISRS que incluye la depresión mayor, depresión secundaria de una afección médica, depresión posterior a un accidente cerebrovascular, distimia, trastorno afectivo estacional, TOC, trastorno de pánico, fobia social, trastorno límite de la personalidad, síndrome de despersonalización, síndrome dismórfico corporal, síndrome
30 premenstrual, trastornos posparto, bulimia nerviosa, trastorno de estrés posttraumático, trastorno autista, déficit de atención, trastorno de hiperactividad, síndrome de Tourette, tricotilomanía, onicofagia, síndrome de Prader-Willi, adicciones sexuales y parafilias, eyaculación precoz, profilaxis de la migraña, neuropatía diabética, síndromes de dolor, obesidad, aumento de peso en fumadores, alcoholismo, labilidad emocional posterior al daño cerebral, parálisis del sueño, celos patológicos, esquizofrenia crónica, comportamiento autodestructivo, artritis, fenómeno de Raynaud, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de colon irritable, síncope vasovagal, mioclonos intencionados y
35 regulación neuroendocrina.

Los datos preclínicos de la 5-HT indican que los sistemas de la 5-HT son predominantemente moduladores y que la mayor parte de los efectos de la 5-HT interactúan con el estado en curso de otros sistemas de neurotransmisores implicados. La neuroanatomía del sistema de la 5-HT sugiere que hasta un 60% o más de la 5-HT liberada puede no
40 estar localizada en las sinapsis. Por tanto, no cabría esperar que los efectos de la 5-HT estuvieran muy localizados anatómicamente o que mostraran las propiedades asociadas con sistemas que median la neurotransmisión más directamente. La naturaleza moduladora de los sistemas de la 5-HT se puede apreciar a nivel clínico a través de las interacciones con otros sistemas de neurotransmisores. En los animales con pautas de comportamiento, la actividad de las neuronas serotoninérgicas cerebrales está estrechamente relacionada con el ciclo sueño-vigilia: la mayor tasa de liberación durante la activación o vigilia activa, el nivel intermedio de liberación durante los estados quiescentes y el
45 sueño de onda lenta, y está prácticamente ausente durante el sueño con movimientos oculares rápidos. Algunos compuestos ISRS están asociados con un aumento de peso excesivo o una pérdida de peso inadecuada, insomnio y disfunción sexual.

La participación generalizada de los sistemas de la 5-HT en la modulación de las funciones fisiológicas de un gran número de sistemas biológicos importantes y diferentes, junto con el rápido progreso del enfoque de la biología molecular en el descubrimiento de nuevos subtipos de receptores de la 5-HT, deberían fomentar una mayor actividad investigadora dirigida al desarrollo de moduladores de tipo 5-HT clínicamente aplicables a los que se les pueda otorgar
50 otras propiedades farmacológicas con el fin de optimizar los parámetros del uso del fármaco para el efecto clínico.

Es probable que los compuestos novedosos relacionados con la melatonina o serotonina y las pironas, pero con perfiles farmacocinéticos y farmacológicos diferentes a los de esas moléculas, sean nuevos compuestos farmacéuticos importantes. Por ejemplo, remítase a la patente de los EE. UU. N.º 5.403.851 la cual describe el uso de fenilalquilaminas y triptaminas sustituidas y compuestos relacionados, con el fin de tratar una serie de indicaciones farmacéuticas que incluyen los trastornos del sueño, indicaciones endocrinas, trastornos del sistema inmunitario, etc. La solicitud de
60 patente de PCT N.º WO 87/00432 describe composiciones para el tratamiento o prevención de la psoriasis que

5 contienen melatonina o compuestos relacionados. La patente de los EE. UU. N.º 5.122.535 describe la producción de melatonina y análogos de esta con diferentes fines terapéuticos, que incluyen la administración de melatonina en combinación con una azidotimidina para el tratamiento del SIDA. Los análogos de melatonina basados en las propiedades bioisostéricas del anillo naftalénico y el anillo indol se han descrito en J. Med. Chem. 1992, 35: 1484-1485, el documento EP 662471 A2 9500712 de Depreux et al., el documento WO 9529173 A1 951102 de Ladlow et al., las patentes de los EE. UU. N.ºs 5.151.446 de Horn et al., 5.194.614 de Adrieux et al. y 5.276.051 de Lesieur et al. La melatonina y sus análogos pueden potenciar los efectos de los moduladores del receptor del GABA (Zisapel, patente de los EE. UU. N.º US20055175692, Zisapel, patente de los EE. UU. N.º 6.469.044).

10 La diabetes no dependiente de insulina y la resistencia a la insulina son prevalentes en hasta un 35% de la población dependiendo de la edad y naturaleza del subgrupo. Tan solo en los Estados Unidos, 16 millones de personas padecen diabetes de tipo 2 y 13 millones presentan una disminución de la tolerancia a la glucosa. De hecho, la diabetes de tipo 2 ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo. Se estima que en 2025 300 millones de personas padecerán diabetes, la mayor parte de los cuales vivirán en China, India y los Estados Unidos. Debido a la población obesa, cada vez más sedentaria y de edad cada vez más avanzada con dietas poco saludables y variables, la resistencia a la insulina también se está incrementando de manera alarmante (ya tiene una prevalencia de dos a tres veces mayor que la diabetes de tipo 2).

15 La resistencia a la insulina normalmente aparece al principio del desarrollo de la diabetes de tipo 2. Un balance alterado en el sistema nervioso autónomo y en ciertas rutas inflamatorias y endocrinas puede contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina. En la diabetes, la hiperglucemia agrava aún más la resistencia a la insulina así como la disfunción de las células beta pero los mecanismos que causan este fenómeno, es decir, la glucotoxicidad, no se comprenden totalmente. Se puede observar resistencia a la insulina en parientes de primer grado sanos de pacientes con diabetes de tipo 2 los cuales también presentan un riesgo elevado de desarrollar diabetes de tipo 2.

20 La hiperglucemia en ayunas de la diabetes de tipo 2 ocurre en presencia de hiperinsulinemia; esto refleja la presencia de resistencia a la insulina en el hígado lo que da como resultado glucogenolisis y gluconeogénesis. Además de la disminución de la supresión por parte de la insulina de la producción de la glucosa hepática, un descenso de la captación de glucosa mediada por insulina por parte de las células musculares contribuye (aproximadamente un 50%) a la hiperglucemia resultante.

25 La tolerancia a la glucosa disminuye con la edad debido a: 1) una mayor resistencia de los receptores celulares a la insulina; 2) perturbaciones posreceptor intracelulares y 3) sensibilidad disminuida de los islotes de células β pancreáticas a la insulina y glucosa. La resistencia a la insulina, junto con la hiperglucemia y/o hiperinsulinemia secundarias, contribuye a muchos trastornos asociados con el envejecimiento, es decir, la hipertensión, obesidad, aterosclerosis, anomalías lipídicas, coagulopatías y perturbaciones metabólicas crónicas incluida la diabetes de tipo 2. La insulina es una de las hormonas anabólicas más importantes en el cuerpo y es crítica para el control del metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos. La insulina se secreta a partir de las células beta en el páncreas endocrino. Actúa uniéndose al receptor insulínico transmembrana en las células diana, y esto activa el dominio tirosina-cinasa en la parte intracelular del receptor lo que provoca la fosforilación de los sustratos del receptor insulínico (SRI). Esto inicia una cascada de reacciones de señalización en la célula lo que provoca efectos metabólicos. Las principales dianas tisulares de la acción metabólica de la insulina son el músculo, hígado y tejido adiposo. La insulina estimula la incorporación de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina, principalmente el músculo esquelético, e inhibe la producción de glucosa en el hígado y promueve el almacenamietno de glucógeno en el hígado y en el músculo esquelético. Promueve la liberación de ácidos grasos no esterificados (AGNE) en el tejido adiposo donde se almacenan como triglicéridos y se inhibe la lipólisis en las células de grasa. En general, se incrementa la síntesis proteica global.

30 Unas investigaciones recientes sugieren que hay una elevada expresión de la citocina denominada factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en los adipocitos de individuos obesos, y que este TNF- α es uno de los principales contribuyentes a la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2 de la obesidad posterior. El TNF- α es un regulador importante de los procesos apoptóticos y por tanto modula el volumen del tumor, tejidos musculares y adiposos. Es producido no solo por las células inmunocompetentes sino también por los adipocitos y las células musculares. Esta citocina está activada en tumores y en la obesidad, entre otras afecciones. El TNF- α promueve la resistencia a la insulina y la anorexia actuando sobre la fosforilación del SRI-1 y la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI-3), modificando la resistencia a través de la regulación de la síntesis del transportador de glucosa que responde a la insulina GLUT4 y a través de la interferencia con la señalización de la insulina (tal vez a través de la leptina).

35 Independientemente de la causa, la resistencia a la insulina está asociada con efectos adversos y generalizados sobre la salud. Esto es cierto incluso cuando la tolerancia a la glucosa únicamente está ligeramente disminuida pero aún no manifiestamente en el rango diabético. Es destacable, entre los efectos adversos, la predisposición a la enfermedad vascular que afecta los grandes vasos sanguíneos y una asociación con la hipertensión y dislipemia (triglicéridos elevados y HDL disminuido). De hecho, esta combinación de 1) intolerancia a la glucosa, 2) resistencia a la insulina, 3) hipertensión y 4) dislipemia es lo suficientemente común como para haber adquirido el nombre de Síndrome X, el síndrome de resistencia a la insulina o el síndrome de Reaven. Define clínicamente a cientos de millones de personas en todo el mundo.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

A la vista de la discusión precedente, los derivados de pirona-indol serían de utilidad terapéutica en una variedad de enfermedades y afecciones, en particular aquellas asociadas con la desregulación GABAérgica, de la insulina, 5-HT y melatonina. La presente invención aborda la necesidad que existe de compuestos más avanzados terapéuticamente que aquellos cuyo objeto es la modulación de únicamente una de estas clases. Un agente de este tipo que actúe como MT-1 y MT-2 o antagonistas/agonistas del receptor de serotonina con propiedades moduladoras del receptor del GABA adicionales puede proporcionar nuevos fármacos con, pero sin carácter limitante, efectos sedantes con beneficios clínicos adicionales, tales como mejora del sueño con efectos beneficiosos en la vigilancia diurna. Debido a este modo de acción único, estos agentes no presentarán los efectos secundarios típicos relacionados con las benzodiazepinas tales como tolerancia y síntomas debidos a la interrupción del fármaco.

Además, la presente invención aborda la necesidad que existe de nuevos derivados melatoninérgicos que afecten a la resistencia a la insulina y a la diabetes de tipo II.

COMPENDIO DE LA INVENCION

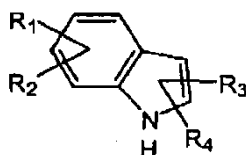
La invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



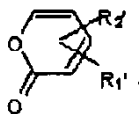
donde:

B representa:

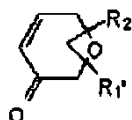
-X-Y-Z- donde
 X representa $-(\text{CH}_2)_n-$ (donde n es 0-6), en el cual el resto alquílico es lineal o ramificado,
 Y representa oxígeno, azufre, $>\text{NH}$ o está ausente,
 Z representa $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{O}$, $>\text{COO}$ o está ausente,
 donde al menos uno de los componentes X, Y y Z debe estar presente;
 Ar representa un sistema anular que es un núcleo de tipo indol:



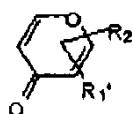
25 Ar' representa un sistema anular que es un núcleo de tipo alfa-, beta- o gamma-pirona:



o



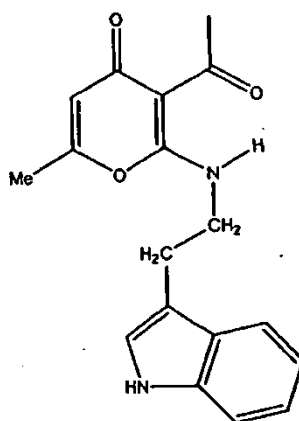
o



30

donde cada uno de los sustituyentes R_{1-4} sustituye el anillo Ar en cualquier posición disponible (incluida la posición del N) y cada uno de los sustituyentes $\text{R}_{1'-2'}$ sustituye el anillo Ar' en cualquier posición disponible y donde cada uno de los sustituyentes R_{1-4} y $\text{R}_{1'-2'}$ representa independientemente hidrógeno, oxígeno, halo, haloalquilo C_{1-5} , arilo, acilo, un grupo heterocíclico C_{5-7} que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un grupo heteroarilo C₆₋₈ que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, aril-alquilo C₁₋₅, aril-alqueno C₂₋₅, aril-alquino C₂₋₅, hidroxi-alquilo C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, alquilamina C₁₋₅, alquilamido C₁₋₅, hidroxi, tiol, aciloxi, azido, alcoxi C₁₋₅, carboxi, carbonilamido o estirilo; donde dicho grupo estirilo, arilalquilo, arilalqueno o arilalquino puede tener el anillo opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halo, halo-alquilo C₁₋₅, arilo, un grupo heterocíclico C₅₋₇ que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; un grupo heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, aril-alquilo C₁₋₅, aril-alqueno C₂₋₅, aril-alquino C₂₋₅, hidroxi-alquilo C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, hidroxi, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido, S-alquilo o alquiltiol; y tanto R₃ como R₄ pueden además incluir o representar un enlace a B; donde Ar puede estar unido a B en cualquier posición del anillo Ar no sustituida con R₁ y R₂, incluida la posición del N, y Ar' puede estar unido a B en cualquier carbono del anillo Ar' no sustituido con R₁ o R₂; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos; donde el compuesto no es:



Tal como se emplea en la presente, "arilo" representa fenilo o naftilo.

Sin perjuicio de la generalidad de los compuestos de la presente invención, se define un subgrupo de compuestos preferidos en la actualidad de modo que en la fórmula (I), X es -(CH₂)₂-, Y es >NH o >O, Z es >C=O, Ar es un indol que contiene un enlace, R₃, a X en la posición 3 del anillo de indol, R₁ es metoxi en la posición 5 del anillo de indol, cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es hidrógeno y o bien (a) Ar' es una gamma-pirona unida a Z en la posición 2 del anillo de pirona, R₁' es hidrógeno o un grupo hidroxi en la posición 5 del anillo de pirona, y R₂' es hidrógeno o un grupo carboxi en la posición 6 del anillo de gamma-pirona, o bien (b) Ar' es un anillo de alfa-pirona unido a Z en la posición 5 del anillo de pirona, R₁' y R₂' son cada uno hidrógeno en las posiciones 3, 4 o 6 del anillo de pirona; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La presente invención también incluye en su alcance las composiciones farmacéuticas que contienen como sustancia activa una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este así como cualquier estereoisómero, englobado por la fórmula (I), junto con uno o más portadores, excipientes, adyuvantes, emulsionantes, solubilizantes, conservantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables utilizados normalmente en las formulaciones veterinarias y farmacéuticas. La presente formulación farmacéutica se puede adaptar para su administración a humanos y/o animales.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o prevención, y/o minimización de la resistencia a la insulina y diabetes de tipo II, pérdida neuronal asociada con el accidente cerebrovascular, isquemia, traumatismo del sistema nervioso central (SNC), trastornos del SNC incluidas las enfermedades neurodegenerativas (tales como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y síndrome de Down); tratamiento o prevención de las consecuencias adversas de la sobreestimulación de los aminoácidos excitatorios; tratamiento o prevención de trastornos psiquiátricos, epilepsia y otros trastornos convulsivos, ansiedad, trastornos del sueño incluido el insomnio, enfermedades psiquiátricas (p. ej., depresión, psicosis), dolor crónico (analgesia), glaucoma, retinitis por citomegalovirus (CMV) e incontinencia urinaria, e inducción de la anestesia, así como mejora cognitiva, y prevención y tratamiento de la tolerancia a opiáceos y síntomas de abstinencia.

A modo de mayor clarificación o explicación de las condiciones que se contemplan en la actualidad que puedan ser susceptibles de tratamiento mediante la administración de los presentes compuestos, tales condiciones incluyen impotencia; trastornos cardiovasculares (incluida la hipertensión); trastornos de la coagulación sanguínea; trastornos inflamatorios; neuropatía; trastornos de base cronobiológica (p. ej., síndrome de desfase horario); trastornos del sueño

- circadiano (tales como el síndrome del sueño retrasado, problemas de turnos laborales y trastornos relacionados con las estaciones, p. ej., el trastorno afectivo estacional (TAE)); indicaciones endocrinas (p. ej., anticoncepción e infertilidad, pubertad precoz, síndrome premenstrual, hiperprolactinemia y deficiencia de la hormona del crecimiento); enfermedades neoplásicas (incluido el cáncer y otras enfermedades proliferativas (crecimiento prostático tumoral y benigno));
- 5 trastornos del sistema inmunitario incluido el SIDA; condiciones asociadas con la senescencia; enfermedades oftalmológicas; cefalea en racimos; migraña; protección de la piel; estabilización de la diabetes y trastornos de aumento de peso (leptina, obesidad); para proporcionar protección a la piel y como ayuda para la crianza animal (p. ej., regulación de la fertilidad, pubertad y color del pelaje).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 Esta invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):

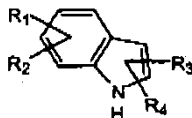


donde:

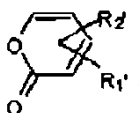
- B representa:



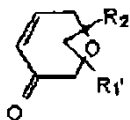
- 15 donde
X representa $-(\text{CH}_2)_n-$ (donde n es 0-6), en el cual el resto alquílico es lineal o ramificado,
Y representa oxígeno, azufre, $>\text{NH}$ o está ausente;
Z representa $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{O}$, $>\text{COO}$ o está ausente;
donde al menos uno de los componentes X, Y y Z debe estar presente;
- 20 el sistema anular Ar representa un núcleo de tipo indol



el sistema anular Ar' representa un núcleo de tipo alfa-, beta- o gamma-pirona:

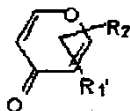


o



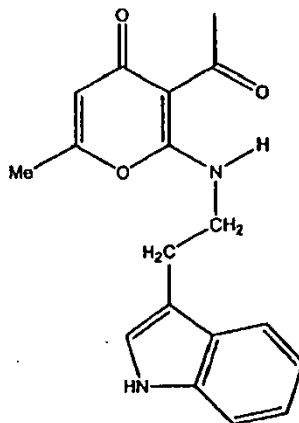
25

o



- 30 donde cada uno de los sustituyentes R_{1-4} sustituye el sistema anular Ar en cualquier posición disponible (incluida la posición del N) y cada uno de los sustituyentes $\text{R}_{1'-2'}$ sustituye el sistema anular Ar' en cualquier posición disponible y donde cada uno de los sustituyentes R_{1-4} y $\text{R}_{1'-2'}$ representa independientemente hidrógeno, oxígeno, halo, halo-alquilo C_{1-5} , arilo, acilo, un grupo heterocíclico C_{5-7} que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un grupo heteroarilo C_{6-8} que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alquilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-5} , alquinilo C_{2-5} , aril-alquilo C_{1-5} , aril-alquenilo C_{2-5} , arilo-alquinilo C_{2-5} , hidroxialquilo C_{1-5} , nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, alquilamina C_{1-5} , alquilamido C_{1-5} , hidroxil, tiol, aciloxil, azido, alcoxi C_{1-5} , carboxil, carbonilamido o estirilo; donde dicho grupo estirilo, arilalquilo, arilalquenilo o arilalquinilo puede tener el anillo
- 35

opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halo, halo-alquilo C₁₋₅, arilo, un grupo heterocíclico C₅₋₇ que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un grupo heteroarilo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₅, alquinilo C₂₋₅, aril-alquenilo C₂₋₅, arilo-alquinilo C₂₋₅, hidroxi-alquilo C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, hidroxi, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido, S-alquilo o alquiltiol; y tanto R₃ como R₄ pueden además incluir o representar un enlace a B; donde Ar puede estar unido a B en cualquier posición del anillo Ar no sustituida con R₁ y R₂, incluida la posición del N, y Ar' puede estar unido a B en cualquier carbono del anillo Ar' no sustituido con R₁' o R₂'; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde el compuesto no es:



Tal como se emplea en la presente, "arilo" representa fenilo o naftilo.

También, tal como se emplea en la presente, la referencia a "un" compuesto, estereoisómero o "una" sal de fórmula (I) pretende englobar "uno o más" de tales compuestos, estereoisómeros o "una o más" de tales sales. Además, la referencia a un "compuesto" de fórmula (I), tal como en la discusión posterior de las formulaciones farmacéuticas, también pretende incluir una sal o estereoisómero del compuesto.

En una realización preferida, X es $-(CH_2)_n-$, donde n es cualquier valor de 0-6 y preferentemente cualquier valor de 1-6, Y es $>NH$ o $>O$ y Z es $>CO$.

Sin perjuicio de la generalidad de los compuestos de la presente invención, en una realización preferida de los compuestos definidos por la fórmula (I), X es $-(CH_2)_2-$, Y es $>NH$ o $>O$, Z es $>C=O$, Ar es un indol que contiene un enlace, R₃, a X en la posición 3 del anillo de indol, R₁ es metoxi en la posición 5 del anillo de indol, cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es hidrógeno, Ar' es una gamma-pirona unida a Z en la posición 2 del anillo de pirona, R₁' es hidrógeno o un grupo hidroxi en la posición 5 del anillo de pirona, y R₂' es hidrógeno o un grupo carboxi en la posición 6 del anillo de gamma-pirona; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una segunda realización preferida, Ar es tal como se ha definido anteriormente y Ar' es un anillo de alfa-pirona unido a Z en la posición 5 del anillo de alfa-pirona, R₁' y R₂' son hidrógenos; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La presente invención también incluye en su alcance la preparación de composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) donde las composiciones son útiles como medicamentos. Las composiciones farmacéuticas contienen como sustancia activa una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este así como cualquier estereoisómero englobado por la fórmula (I), junto con uno o más portadores, excipientes, adyuvantes, emulsionantes, solubilizantes, conservantes y diluyentes farmacéuticamente aceptables utilizados normalmente en las formulaciones veterinarias y farmacéuticas. La presente formulación farmacéutica se puede adaptar para su administración a humanos y/o animales.

Una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención está caracterizada preferentemente por al menos una de las siguientes características:

- (i) está adaptada para ser administrada por vía de administración oral, parenteral (p.ej., inyección subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se puede formular en formas farmacéuticas apropiadas para cada vía de administración;

- (ii) está en formas farmacéuticas unitarias, donde cada dosis unitaria comprende una cantidad de al menos un compuesto de fórmula (I) la cual está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 2,5 µg y 25 mg/kg de peso corporal;
- (iii) es una formulación de liberación prolongada, donde se libera al menos un compuesto de fórmula (I) a una velocidad controlada predeterminada.

Las formulaciones además se pueden caracterizar en que se pueden administrar solas o en combinación con o conjuntamente con otros compuestos que son conocidos en la técnica por su utilidad en la prevención y tratamiento de los trastornos metabólicos y trastornos del sistema nervioso central (SNC), incluidas, pero sin carácter limitante, las enfermedades neurodegenerativas, trastornos del sueño, resistencia a la insulina y diabetes de tipo II.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) para uso en la presente invención incluyen sales que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido atóxico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico. Las sales de los grupos amino también pueden comprender las sales de amonio cuaternario en las cuales el átomo nitrogenado del amino porta un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o aralquilo. Cuando el compuesto porta un grupo ácido, por ejemplo un grupo de ácido carboxílico, la presente invención también contempla las sales de este, preferentemente sales atóxicas farmacéuticamente aceptables de este, tales como las sales sódicas, potásicas y cálcicas de este.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar a los mamíferos para tratar y/o prevenir la resistencia a la insulina y diabetes de tipo II; pérdida neuronal asociada con el accidente cerebrovascular; isquemia; traumatismo del sistema nervioso central (SNC), trastornos del SNC incluidas las enfermedades neurodegenerativas (tales como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y síndrome de Down); las consecuencias adversas de la sobreestimulación de los aminoácidos excitatorios; enfermedades psiquiátricas; epilepsia y otros trastornos convulsivos; ansiedad; trastornos del sueño incluido el insomnio; enfermedades psiquiátricas (p. ej., depresión, psicosis); dolor crónico (analgesia); glaucoma; retinitis por citomegalovirus (CMV); incontinencia urinaria y tolerancia a opiáceos y síntomas de abstinencia. Los compuestos también se pueden administrar para inducir la anestesia así como para mejorar la cognición.

- 30 Además, los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero para tratar y/o prevenir la impotencia; trastornos cardiovasculares (incluida la hipertensión, trastornos de la coagulación sanguínea); trastornos inflamatorios; neuropatía; trastornos de base cronobiológica (p. ej., síndrome de desfase horario); trastornos del sueño circadiano (tales como el síndrome del sueño retrasado, problemas de turnos laborales y trastornos relacionados con las estaciones, p. ej., el trastorno afectivo estacional (TAE)); indicaciones endocrinas (p. ej., anticoncepción e infertilidad, pubertad precoz, síndrome premenstrual, hiperprolactinemia y deficiencia de la hormona del crecimiento); enfermedades neoplásicas (incluido el cáncer y otras enfermedades proliferativas (crecimiento prostático tumoral y benigno)); trastornos del sistema inmunitario incluido el SIDA; condiciones asociadas con la senescencia; enfermedades oftalmológicas; cefalea en racimos; migraña; trastornos de aumento de peso (leptina, obesidad); para proporcionar protección a la piel y como ayuda para la crianza animal, p. ej., regulación de la fertilidad, pubertad y color del pelaje.

En la presente, el término "tratar" se emplea con el significado de aliviar o curar una enfermedad, trastorno o afección o para aliviar al menos un síntoma de la enfermedad, trastorno o afección.

- 40 En las realizaciones preferidas, la enfermedad o trastorno es uno padecido por humanos y los compuestos de la invención se administran a humanos.

- Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes conocidos por ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección que se ha de tratar. Tal como se emplea en la presente, la expresión "en combinación" se refiere a que el compuesto de fórmula (I) y el otro agente se pueden coadministrar, ya sea en una terapia concomitante o en una combinación física fijada, o se pueden administrar en distintos momentos pero de manera que uno complementa al otro.

- 50 En una realización preferida, se pueden administrar los compuestos de fórmula (I) para alterar los ritmos circadianos o para mejorar la calidad del sueño, o para tratar o prevenir trastornos del sueño o perturbaciones del sueño en un mamífero, especialmente un humano. Además, se pueden administrar los compuestos de fórmula (I) para incrementar la eficacia del sueño y para aumentar la duración del sueño. Los trastornos del sueño y las perturbaciones del sueño que se pueden tratar o prevenir a través de la administración de compuestos de fórmula (I) incluyen problemas del sueño asociados con el insomnio, hipersomnia, apnea del sueño, narcolepsia, mioclono nocturno, interrupciones del sueño REM, síndrome de desfase horario, perturbaciones del sueño en los trabajadores a turnos, disomnias, terrores nocturnos, insomnio asociado con la depresión o con trastornos emocionales del estado de ánimo y noctambulismo y enuresis, así como los trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento, afecciones asociadas con los ritmos circadianos, trastornos físicos y mentales asociados con viajes a través de distintas zonas horarias y con horarios de turnos de trabajo rotatorios o síndromes tales como la fibromialgia los cuales se manifiestan por un sueño no restaurador y dolor muscular o apnea del sueño que está asociada con perturbaciones respiratorias durante el sueño.

En el tratamiento o prevención de las afecciones precedentes, definidas en general como trastornos del ritmo circadiano o trastornos del sueño, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar solo o en combinación con otros compuestos que son conocidos en la técnica por su utilidad para mejorar la calidad del sueño y prevenir y tratar los trastornos del sueño y perturbaciones del sueño, incluidos, p. ej., agentes contra la ansiedad, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, tranquilizantes suaves, antagonistas y agonistas de tipo melatonina, melatonina, benzodiazepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2 y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína cloral, cloral hidratado, clordiazepóxido, clomipramina, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, indiplón, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, cuazepam, ramelteón, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tracazolol, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepíam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, valproato, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zolpidem, zoplicona y sales de estos, y combinaciones de estos, y similares.

Las combinaciones de uno o más de estos agentes terapéuticos conocidos con un compuesto de fórmula (I) proporcionarán efectos adicionales, complementarios y a menudo sinérgicos para potenciar las propiedades deseadas del agente terapéutico conocido.

El compuesto de fórmula (I), solo o en combinación con uno de los agentes terapéuticos conocidos mencionados anteriormente además puede administrarse en combinación con métodos de tratamiento físicos, tales como la fototerapia (tal como se describe en las patentes de los EE. UU. N.^{os} 5.447.527 y 5.562.719).

En otra realización, se pueden administrar compuestos de fórmula (I) en combinación con un agente antidiabético, tal como la insulina, sulfonilureas, biguanidas (tales como la metformina), inhibidores de la alfa-glucosidasa (tales como la acarbosa), agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARgamma, por sus siglas en inglés) tales como tiazolidinedionas, incluidas la pioglitazona y rosiglitazona, agentes reductores del colesterol tales como los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina y otras estatinas), secuestradores (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquílicos de un dextrano reticulado), alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de estos, agonistas de PPARalfa (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), probucol, agonistas de PPARalfa/gamma, tales como KRP-297, agentes contra la obesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, subitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas del receptor beta adrenérgico, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 e inhibidores de PTB-1B.

Cuando se administra un compuesto de fórmula (I) en combinación con otro agente terapéutico, tal como un agente antidiabético o un agente para tratar un trastorno del sueño o un trastorno del ritmo circadiano, el compuesto de fórmula (I) y el agente terapéutico conocido se pueden administrar independientemente en una dosis diaria que esté comprendida entre una centésima de los niveles de la dosis y los niveles de la dosis que son eficaces cuando los compuestos se administran solos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular en una composición farmacéutica adecuada para las vías de administración oral, parenteral (p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica. Las composiciones pueden comprender uno o más portadores, excipientes, adyuvantes, emulsionantes, solubilizantes, conservantes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En las formas farmacéuticas sólidas de este tipo, se mezcla el compuesto activo con al menos un portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es la práctica habitual, sustancias adicionales que no sean diluyentes inertes, p. ej., agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Los siguientes son ejemplos ilustrativos de los adyuvantes que se pueden incorporar en los comprimidos, cápsulas y similares: un aglutinante tal como goma tragacanto, goma acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipientes tal como celulosa microcristalina; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria o cereza. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Otros materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Los comprimidos y pastillas se pueden preparar de manera adicional con recubrimientos entéricos y los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen elixires, jarabes, suspensiones, soluciones y emulsiones farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados normalmente en la técnica, tales como agua. Además de los diluyentes inertes de este tipo, las composiciones también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, y agentes aromatizantes, saborizantes y edulcorantes. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservantes, un colorante y un agente saborizante tal como sabor a naranja o cereza.

Las preparaciones de acuerdo con esta invención para la administración parenteral incluyen emulsiones, suspensiones o soluciones estériles no acuosas y acuosas. Las composiciones estériles para inyección se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en un vehículo tal como agua para inyección, un aceite vegetal natural tal como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, etc., o un vehículo graso sintético tal como oleato etílico o similares. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares según se requieran. Algunos ejemplos de vehículos o disolventes no acuosos son el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato etílico. Tales formas farmacéuticas también pueden contener adyuvantes tales como agentes dispersantes, emulsionantes, humectantes y conservantes. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retenga bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, irradiando las composiciones o calentando las composiciones. También se pueden producir en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o en otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden contener, además de la sustancia activa, excipientes tales como manteca de cacao o una cera para supositorios. Las composiciones para la administración nasal o sublingual se preparan también con excipientes estándar de uso común en la técnica.

La dosificación del agente activo en las composiciones de esta invención puede variar, a condición de que se administre una cantidad terapéutica. Lo deseable es administrar el agente activo a un paciente (humano o animal) que lo necesite en dosificaciones que proporcionen la eficacia farmacéutica óptima. La dosificación seleccionada depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o trastorno que se va a tratar, efecto terapéutico deseado, vía de administración y la duración del tratamiento. La cantidad de la dosificación también puede variar dependiendo del peso del paciente y otros factores. Por ejemplo, el efecto de un compuesto de fórmula (I) que induce un desplazamiento de fase en un marcapasos circadiano central puede depender tanto del ambiente como del momento circadiano de la administración. El mismo compuesto puede inducir un avance en la fase, un retraso en la fase o poseer un efecto menor en un ritmo circadiano particular dependiendo del momento circadiano de la administración. La dosis variará de paciente a paciente dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, dietas especiales que siga el paciente, medicación concurrente, la biodisponibilidad del compuesto tras la administración y otros factores que aquellos expertos en la técnica reconocerán.

En el tratamiento de una afección de acuerdo con la presente invención, el nivel de la dosificación diaria apropiado estará generalmente comprendido entre aproximadamente 2,5 µg y 25 mg por kg de peso corporal del paciente. La cantidad de la dosificación diaria se puede administrar en varias dosis o en una única dosis al día. Preferentemente el nivel de la dosificación estará comprendido entre aproximadamente 2,5 µg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente; más preferentemente entre aproximadamente 2,5 µg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente. Por ejemplo, para conseguir un efecto modificador de la fase del ritmo circadiano, reajustar el reloj circadiano interno, acortar el tiempo de restablecimiento de los ritmos circadianos, aliviar un trastorno de un ritmo circadiano o mejorar la calidad del sueño, un nivel de dosificación adecuado está comprendido entre aproximadamente 2,5 µg y 25 mg/kg de peso corporal del paciente, preferentemente entre aproximadamente 2,5 µg y 20 mg/kg de peso corporal del paciente y especialmente entre aproximadamente 2,5 µg y 10 mg/kg de peso corporal del paciente. En los mamíferos mayores, por ejemplo, los humanos, una dosis diaria típica indicada para la administración oral está comprendida entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 1000 mg. Preferentemente, la dosificación diaria oral está comprendida en el intervalo delimitado por aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg y más preferentemente está comprendida en el intervalo delimitado por 2,5 y 20 mg. Cuando se utiliza una formulación tópica o inyectable, un nivel de dosificación preferido está comprendido entre aproximadamente 2,5 µg y 5 mg/kg de peso corporal del paciente, y especialmente entre aproximadamente 2,5 µg y 1 mg/kg de peso corporal del paciente. En los mamíferos mayores, por ejemplo, los humanos, una dosis típica indicada está comprendida entre aproximadamente 100 µg y 100 mg por vía i.v. Se puede administrar un compuesto en un régimen de una a varias veces al día, por ejemplo de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

Las formulaciones de esta invención pueden estar en forma de formulaciones de liberación inmediata, o, cuando sea apropiado, tal como en las formulaciones sólidas para administración oral, pueden estar en forma de formulaciones de liberación prolongada. Las formulaciones de liberación prolongada incluyen las formulaciones de liberación retardada, sostenida, pulsátil o controlada. Las formulaciones de liberación prolongada adecuadas útiles para los fines de la presente invención incluyen los tipos de formulaciones descritos en las patentes de los EE. UU. 6.106.864; 7.053.122 y 7.118.762, incorporados a la presente por referencia. En Verma, R. y S. Garg, Pharmaceutical Technology On-Line,

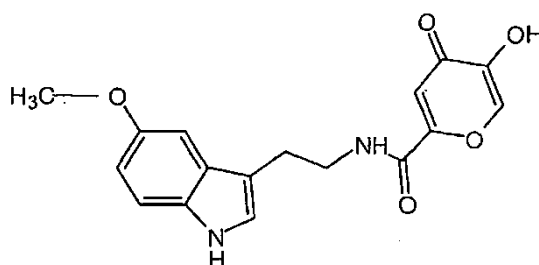
25(2), 1-14 (2001), por ejemplo, también incorporado a la presente por referencia, se pueden encontrar detalles de otros tipos de tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas recubiertas y osmóticas.

5 El período de tiempo en el cual una formulación de liberación prolongada libera el compuesto varía en función de la indicación y los niveles terapéuticos objetivo. Para el insomnio, por ejemplo, es deseable limitar los efectos farmacológicos del compuesto administrado al tiempo nocturno, p. ej., aproximadamente 8 horas. Para el tratamiento contra la diabetes, es deseable que el compuesto tenga efecto de manera continua, p. ej., una efectividad de 12 horas con una administración de la formulación de dos veces al día, mañana y tarde.

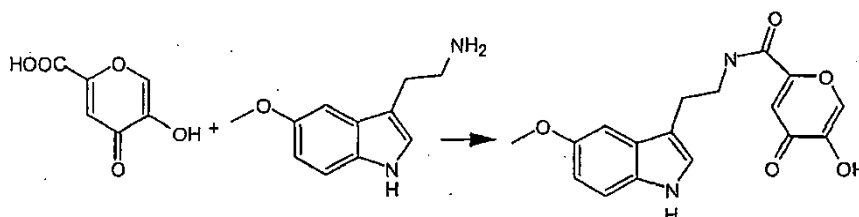
10 La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos. Se han de interpretar los siguientes ejemplos únicamente como ilustrativos y no se pretende que limiten, en ningún modo, el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1

N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida



Esquema de reacción para la síntesis de la síntesis de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida



15

Procedimiento general de la síntesis de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida

En atmósfera de argón, se añadieron a un matraz de 100 mL de tres bocas de fondo redondo ácido coménico (560 mg, 1 eq.) y 5-metoxitriptamina (750 mg, 1,1 eq.), se disolvieron en DMF (20 mL) y se llevaron a 0 °C mediante un baño de hielo. A continuación, se añadieron mientras se agitaba magnéticamente HOBt (1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 535 mg, 1,1 eq.), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 760 mg, 1,1 eq.) y trietilamina (1,25 mL, 2,5 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a 0 °C y posteriormente se permitió que reaccionara a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, se añadió agua (25 mL) y la mezcla se extrajo completamente con diclorometano (6 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. El componente crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 95/5. Se recuperó el producto como un aceite espeso, el cual se trató tres veces con éter dietílico para dar un sólido marrón (180 mg, rendimiento 15%).

25

Datos experimentales de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida

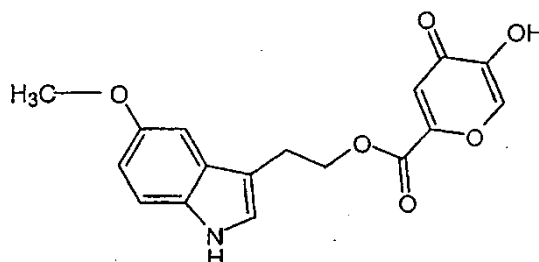
MS (ESI POS): 329 (M+H), 351 (M+Na), 392 (M+Na+CH₃CN)

Ensayo de HPLC: 97%

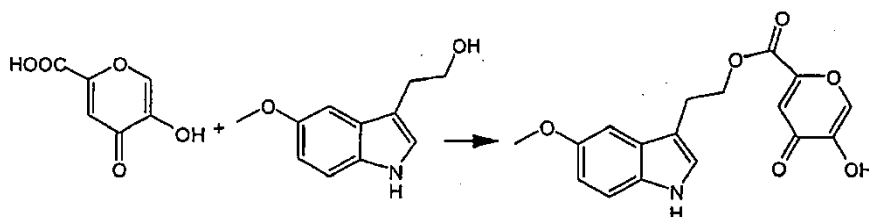
30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.06 (t, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3,76-3,79 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,32 (s a, 1H, OH), 6,76 (s a, 1H, CH₂CH₂NH), 6,9 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 8,8 Hz, 1H, H aromático), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H aromático), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H aromático), 7,27 (s, 1H, CH), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H aromático), 7,73 (s, 1H, CH), 7,96 (s a, 1H, NH).

Ejemplo 2

35 Éster O-[2-(5-metiloindol-3-il)etil]ico del ácido coménico



Esquema de reacción para la síntesis del éster O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]ico del ácido coménico



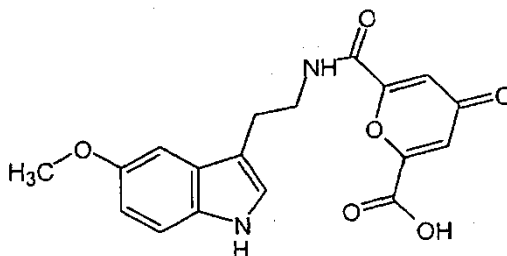
- En atmósfera de argón, se añadieron a un matraz de 100 mL de tres bocas de fondo redondo ácido coménico (300 mg, 1 eq.) y 5-metoxitriptofol (365 mg, 1 eq.) disueltos en CH₂Cl₂/DMF (10/5 mL, respectivamente). A continuación, se añadieron mientras se agitaba magnéticamente DCC (diciclohexilcarbodiimida, 435 mg, 1,1 eq.) y DMAP (4-dimetilaminopiridina, 45 mg, 0,2 eq.). Después de agitar la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, se eliminó por filtración a través de un embudo Buchner el precipitado blanco que se formó. Se eliminó el disolvente del filtrado transparente por evaporación rotatoria. A continuación, se sometió el crudo a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con 250 mL de CH₂Cl₂ y después con diclorometano/metanol 97/3. Se combinaron y concentraron las fracciones que contenían el producto y el sólido resultante se recrystalizó en ciclohexano/acetato de etilo. Se obtuvo el éster O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]ico del ácido coménico puro como un sólido amarillo claro (250 mg, rendimiento 40%).

Datos experimentales del éster O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]ico del ácido coménico

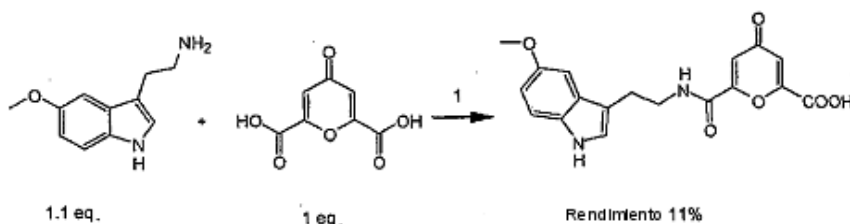
- MS (ESI POS): 330 (M + H), 352 (M + Na), 393 (M + Na + CH₃CN)
 Ensayo de HPLC: 97%
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.18-3.22 (m, 2H, CH₂CH₂O), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.60-4.64 (m, 2H, CH₂CH₂O), 6.40 (s a, 1H, OH), 6.88 (dd, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 7.06-7.08 (m, 2H, H aromático + CH), 7.22 (s, 1H, H aromático), 7.25-7.28 (m, 1H, H aromático), 7.96-8.0 (s + s a, 2 H, NH+ CH).

Ejemplo 3

- N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida



Esquema de reacción para la síntesis de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)-3-etil]quelidonamida



i) DMF, 1.1 eq. HOBt, 1.1 eq. EDC, 2.5 eq. NEt_3 , t. amb., 24 h.

Procedimiento general para la síntesis de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida

En un matraz de 100 mL de cuatro bocas de fondo redondo en atmósfera de argón, se disolvió 5-metoxitriptamina (350 mg, 1.1 eq.) en 10 mL de DMF. Se añadió ácido quelidónico (310 mg, 1.1 eq.) mientras se agitaba magnéticamente. La solución resultante se llevó a 0 °C mediante un baño de hielo y a continuación se añadieron mientras se agitaba magnéticamente HOBt (1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 250 mg, 1.1 eq.), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 350 mg, 1.1 eq.) y trietilamina (0.6 mL, 2.5 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a 0 °C y posteriormente se permitió que reaccionara a temperatura ambiente durante 48 h. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS. Se eliminaron los materiales precipitados por filtración. Se añadió agua (100 mL) al filtrado y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. A continuación, se sometió el crudo a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo inicialmente con diclorometano/etanol 8/2. Tras la elución de un producto secundario, se incrementó la polaridad del eluyente (diclorometano/etanol 1/1) y se recuperó el producto como un sólido amarillo pálido (70 mg, rendimiento 11%).

Datos experimentales de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida

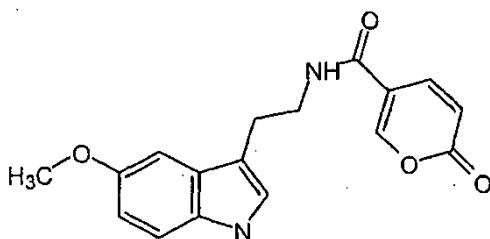
MS (ESI POS): 357 (M + H), 374 (M + Na), 398 (M + H + CH_3CN)

Ensayo de HPLC: 97%

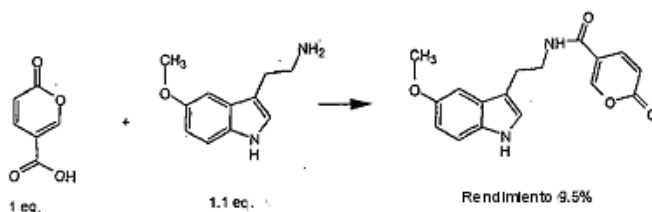
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.91(t, J = 7.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.50-3.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.64-6.71 (m, 3H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H, NH), 8.92 (t a, J = 5.8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 10.62 (s a, 1H, COOH).

Ejemplo 4

N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida



Procedimiento general para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida



25

En atmósfera de argón, se añadieron a un matraz de 100 mL de tres bocas de fondo redondo ácido cumálico (600 mg, 1 eq.) y 5-metoxitriptamina (900 mg, 1.1 eq.), se disolvieron en DMF (25 mL) y se llevaron a 0 °C mediante un baño de hielo. A continuación, se añadieron mientras se agitaba magnéticamente HOBt (1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 640 mg, 1.1 eq.), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 900 mg, 1 eq.) y trietilamina (1.5 mL, 2.5 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a 0 °C y posteriormente se permitió que reaccionara a temperatura ambiente durante 48 h. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS. A continuación, se añadió agua (40 mL) y la mezcla se extrajo completamente con diclorometano (6 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. A continuación, se sometió el componente crudo a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 95/5 y se recuperó el producto (130 mg, rendimiento 9.5%).

35

Datos experimentales de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida

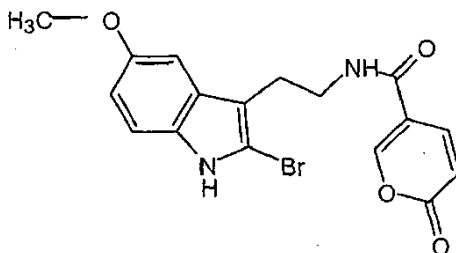
MS (ESI POS): 313 (M + H), 335 (M + Na), 376 (M + Na + CH₃CN)

Ensayo de HPLC: 95%

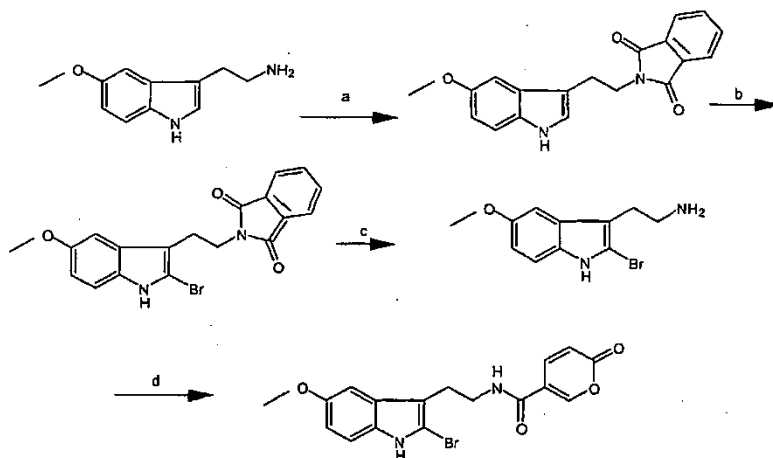
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3.70-3.74 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 5.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 6.88-7.04 (m, 5H, 4 H aromáticos + 1 CH), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 8.03 (s a, 1H, NH), 9.65 (s a, 1H, CH₂CH₂NH).

Ejemplo 5

N-[2-(2-bromo-5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida



Esquema de reacción para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida



a) anhídrido ftálico, TEA, tolueno, reflujo, toda la noche b) tribromuro de piridinio, THF/cloroformo, -10 °C, 30 min
c) metilamina, EtOH, t. amb., 3 h d) ácido cumálico, NMM, TBTU, DMF, t. amb., 5 h

1. a. Se calentaron a reflujo en tolueno 5-metoxitriptamina y anhídrido ftálico durante 16 h. La concentración de la reacción a presión reducida proporcionó el producto crudo que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

2. b. Se disolvió la ftalotriptamina cruda en THF:CHCl₃ (1:1) y la solución resultante se enfrió hasta -10 °C y a continuación se trató con perbromuro bromuro de piridinio. La reacción se controló por TLC y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente; se añadió CH₂Cl₂. Se lavó la solución con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y las capas acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron, concentraron a presión reducida y el producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

3. c. Se eliminó el grupo ftalimido mediante tratamiento con metilamina acuosa en etanol a temperatura ambiente.

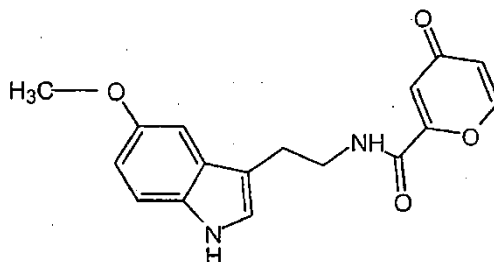
4. d. Se añadió N-metilmorfolina a la solución de ácido cumálico en dimetilformamida y a continuación tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar la mezcla de reacción durante 20 min. a temperatura ambiente, se añadió lentamente 5-metoxitriptamina y la mezcla se agitó durante 5 h. Se eliminó la DMF de la mezcla de reacción a alto vacío. Se disolvió el producto sólido en CH₂Cl₂ y la fracción orgánica resultante se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO₃ 0,2 N y agua y a continuación se secó (MgSO₄), filtró y concentró a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna.

Datos experimentales de la N-[2-(2-bromo-5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida

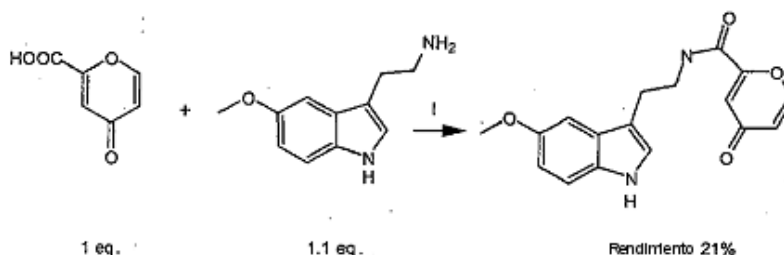
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.00 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, COOCH aromático), 7.06 (t, 1H, J = 9 Hz, CONH), 6.78-6.67 (m, 4H, H aromáticos), 5.41 (d, 1H, J = 9.6 Hz, COCH aromático), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (c, 2H, J = 6.24 Hz), 2.87 (t, 2H, J = 6.3 Hz).

5 Ejemplo 6

N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida



Esquema de reacción para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)-etil]comanilamida



- 10 i. DMF, 1,1 eq. HOBt, 1,1 eq. EDC, 2,5 eq. NEt_3 , t. amb., 6 h.

Procedimiento general para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida

- En atmósfera de argón, se añadieron a un matraz de 100 mL de tres bocas de fondo redondo ácido cománico (500 mg, 1 eq.) y 5-metoxitriptamina (760 mg, 1,1 eq.), se disolvieron en DMF (25 mL) y se llevaron a 0 °C mediante un baño de hielo. A continuación se añadieron mientras se agitaba magnéticamente HOBt (1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 530 mg, 1,1 eq.), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 750 mg, 1,1 eq.) y trietilamina (1,25 mL, 2,5 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos más a 0 °C y posteriormente se permitió que reaccionara a temperatura ambiente durante 6 h. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS. A continuación se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. A continuación el crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 95/5. Se recuperó el producto como un sólido amarillo brillante, (235 mg, rendimiento 21%).

Datos experimentales de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida

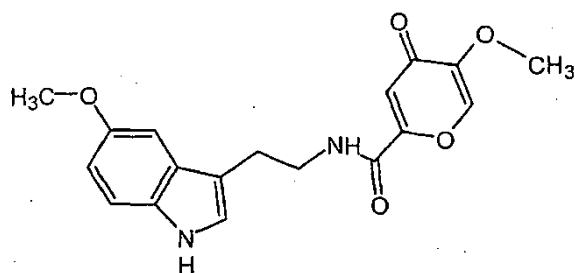
MS (ESI POS): 313 (M + H), 330 (M + H_2O), 335 (M + Na), 376 (M + Na + CH_3CN)

Ensayo de HPLC assay: 98%

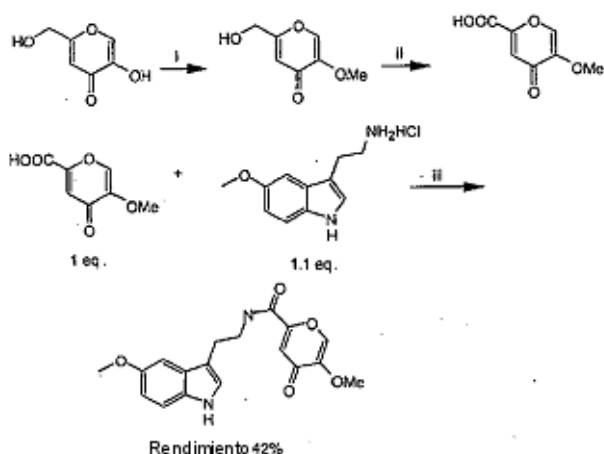
- 25 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 2.88-2.92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.48-3.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.42 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.71 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H, H aromático), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H aromático), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H aromático), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 8.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 9.04 (t a, J = 5.8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 10.65 (s a, 1H, NH).

30 Ejemplo 7

N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida



Esquema de reacción para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida



- 5 i) 2,2 eq. CH_3I , 1,1 eq. CH_3ONa , CH_3OH , t. amb., 72 h
 ii) 16 eq. MnO_2 , CH_3OH , reflujo, 1,5 h; 1 eq. Ag_2O , H_2O , NaOH 1 N, t. amb., 1 h
 iii) 1,1 eq. HOBt, 1,1 eq. EDC, 5 eq. NEt_3 , t. amb., 16 h.

Procedimiento general para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida

- i. En un matraz de 250 mL de cuatro bocas de fondo redondo en atmósfera de argón, se disolvieron 3,2 g de ácido kójico (1 eq.) en 80 mL de metanol. A continuación se añadió metóxido sódico en solución metanólica (4,6 mL, 1,1 eq.; Fluka, 5,4 M) en una única porción mientras se agitaba magnéticamente. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota sobre esta una solución de 2,95 mL (1,1 eq.) de yoduro de metilo en 10 mL de CH_3OH y se permitió que la solución resultante reaccionara a temperatura ambiente. Se siguió el curso de la reacción por TLC (diclorometano/metanol 9/1 como eluyente). Tras 7 horas la conversión era de aproximadamente un 50%, por tanto se añadieron otros 1,1 equivalentes de CH_3I (2,95 mL en 10 mL de CH_3OH). A continuación se hizo reaccionar la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente durante 65 horas más tras lo cual se añadió agua (400 mL). Se concentró la solución hasta un volumen residual de aproximadamente 25-30 mL y se dejó a 4 °C durante 14 h. El precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío a 50 °C. Se recuperó 2-hidroxiometil-5-metoxi-4-piranona como un sólido cristalino amarillo (2,2 g, rendimiento 63%).
- 10
15
20
25
30 ii. En un matraz de 250 mL de fondo redondo, se disolvió 2-hidroxiometil-5-metoxi-4-piranona (2,2 g, 1 eq.) en 85 mL de metanol y se añadieron 19,6 g de dióxido de manganeso activo (16 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 h. y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separó por filtración la parte insoluble y la solución del filtrado restante se concentró hasta aproximadamente un tercio del volumen inicial. A este se añadieron 30 mL de agua, 10 mL de NaOH 1N y 3,3 g de óxido de plata (1 eq.). La mezcla resultante se hizo reaccionar durante 1 h. a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de un lecho de celite para eliminar las sales. Se concentró el filtrado a presión reducida para eliminar el metanol de este y a continuación se lavó con diclorometano. Posteriormente se añadió HCl 2 N (12 mL) a la fase hidrosoluble para formar un precipitado el cual se separó mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío a 50 °C. Se obtuvo el ácido 5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2 carboxílico como un sólido blanco (1,2 g, 50% rendimiento).
- iii. En atmósfera de argón, se añadieron a un matraz de 100 mL de tres bocas de fondo redondo ácido 5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (340 mg, 1 eq.) y clorhidrato de 5-metoxitriptamina (500 mg, 1,1 eq.), se disolvieron en DMF (15 mL) y se llevaron a 0 °C mediante un baño de hielo. A continuación se añadieron HOBt (1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 300 mg, 1,1 eq.), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 425 mg, 1,1 eq.) y trietilamina (0,98 mL, 3,5 eq.) mientras se agitaba magnéticamente. La mezcla se agitó durante 15 minutos más a 0 °C y

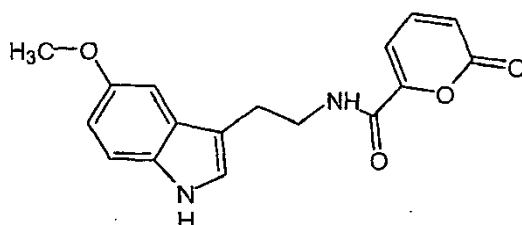
- posteriormente se permitió que reaccionara durante 16 h. a temperatura ambiente. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS. A continuación se añadió agua (25 mL) y se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 30 mL). Al cabo de un rato apareció una suspensión en las fases orgánicas combinadas. El sólido formado de esta manera se separó posteriormente mediante filtración, se lavó con diclorometano y se secó a 50 °C. Se recuperó el producto como un sólido blanco (210 mg). Se eliminó el disolvente del filtrado por evaporación rotatoria. El residuo sólido obtenido se lavó con diclorometano/éter de petróleo y se permitió que reposara a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se filtró la mezcla para proporcionar N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida adicional (70 mg, 42% rendimiento).

Datos experimentales de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida

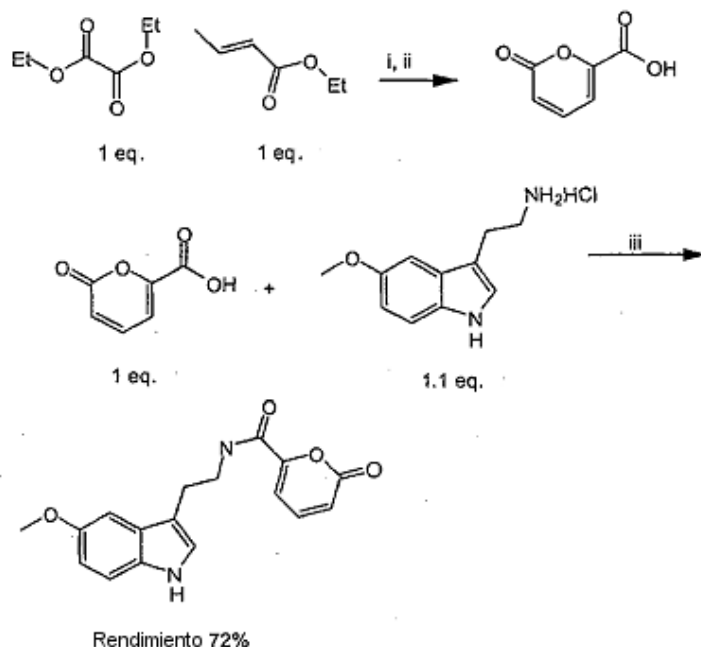
- MS (ESI POS): 343 (M + H), 365 (M + Na), 406 (M + Na + CH₃CN)
 Ensayo de HPLC: 98%
¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.87-2.91 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.47-3.52 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (dd, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 6.83 (s, 1H, CH), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H aromático), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H aromático), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 8.12 (s, 1H, CH), 9.02 (t a, J = 5.7 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 10.64 (s a, 1H, NH).

15 Ejemplo 8

N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-pirona-6-carboxamida



Esquema de reacción para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-pirona-6-carboxamida



- i KOEt 0.998 eq., tolueno, t.amb, 18 h; H₂O/HCl 37 %, t.amb, 30 min.
 ii HCl 37%, 100°C, 6 h.
 iii DME, HOBT 1.1 eq., EDC 1.1 eq., Py 2.2 eq., NEt₃ 1.4 eq., t.amb, 3

- 20 Procedimiento general para la síntesis de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-pirona-6-carboxamida

Pasos 1 y 2 – En un matraz de 100 mL de cuatro bocas de fondo redondo en atmósfera de argón se disolvieron 5,0 g de oxalato dietílico (1 eq.) en 35 mL de tolueno seco. A continuación se añadió etóxido potásico (2,9 g, 0,998 eq.) en porciones pequeñas mientras se agitaba magnéticamente. La temperatura interna alcanzó los 40 °C y la suspensión inicial se transformó lentamente en una solución naranja. Tras 2 horas, se llevó la solución a 0 °C por medio de un baño de hielo y se añadió gota a gota crotonato etílico (4,3 mL, 1 eq.) a lo largo de un período de 10 minutos. 15 minutos después del final de la adición, se observó la formación de un precipitado amarillo de la sal potásica del 2,4-hexadieno-5-hidroxi-1,6-dioato. Se permitió que la suspensión reaccionara a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción y el precipitado amarillo obtenido se lavó con ciclohexano y éter dietílico y se secó a vacío a 50 °C para proporcionar 4,9 g de un sólido amarillo. Este último se disolvió a continuación en 70 mL de agua, a la cual se habían añadido 5 mL de HCl a 37%. Al cabo de varios minutos se formó un precipitado amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más y a continuación se guardó a 4 °C durante toda la noche. Se separó mediante filtración el intermedio 2,4-hexadieno-5-hidroxi-1,6-dioato dietílico y se lavó con agua.

El éster crudo obtenido de esta manera se calentó hasta 100 °C con 6 mL de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión inicial se transformó en una solución cuando la temperatura alcanzó 60 °C. Después de una hora, comenzó a formarse un sólido amarillo. Después de 6 horas, se enfrió la suspensión y se filtró el ácido de la pirona. Se redujo el volumen del filtrado por evaporación; el líquido madre residual se enfrió y se añadió éter dietílico con el fin de precipitar una cantidad adicional del ácido, el cual se recuperó a continuación por filtración.

Se obtuvo todo el ácido 2-pirona-6-carboxílico como un sólido amarillo pálido (1,5 g, rendimiento 31%).

Paso 3 – En un matraz de 100 mL de tres bocas de fondo redondo en atmósfera de argón, se suspendió clorhidrato de 5-metoxitriptamina (430 mg, 1,1 eq.) en 1,2-dimetoxietano (DME, 15 mL). Se añadió piridina (0,34 mL, 2,2 eq.) y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió el ácido 2-pirona-6-carboxílico (250 mg, 1 eq.) y se llevó la temperatura interna a 0 °C por medio de un baño de hielo. A continuación se añadieron HOBt (1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 260 mg, 1,1 eq.), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 370 mg, 1,1 eq.) y trietilamina (0,34 mL, 1,4 eq.) mientras se agitaba magnéticamente. La mezcla se agitó durante 15 minutos más a 0 °C y posteriormente se permitió que reaccionara durante 3 h a temperatura ambiente. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS. La solución obtenida se concentró a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol 98/2. Se recuperó la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-pirona-6-carboxamida como un sólido amarillo (400 mg, 72% rendimiento).

Datos experimentales para la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-pirona-6-carboxamida

MS (ESI POS): 313 (M + H), 330 (M + H₂O), 376 (M + Na + CH₃CN)
 Ensayo de HPLC: 97%
¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.87-2.91 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.47-3.52 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H, CH), 6.70 (dd, J₁ = 2.9 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 7.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CH), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H aromático), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H aromático), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 7.67 (dd, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 9.4 Hz, 1H, CH), 8.87 (t, J = 5.8 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 10.65 (s, 1H, NH).

Pruebas biológicas de los compuestos de la invención

Experimento 1

Potenciación del tiempo de sueño debido al Hexobarbital-Na en ratones

Se dividieron al azar ratones CD1 en grupos de siete ratones cada uno. A los ratones de cada grupo se les administró por vía intraperitoneal una dosis de cada una de las siguientes soluciones: 100 mg/kg de una de las siguientes sustancias de ensayo: éster del ácido O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]coménico, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida o N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida en solución salina (0,1 mL/10 g de peso corporal) o únicamente solución salina. Quince minutos después los ratones recibieron una dosis de 50 mg/kg de hexobarbital-Na por vía intravenosa. Se midió el tiempo del sueño en cada animal como el tiempo desde la pérdida hasta la recuperación del reflejo de enderezamiento.

Como se muestra a continuación en la Tabla 1, 100 mg/kg i.p. del éster del ácido O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]coménico, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida y la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida aumentaron significativamente el tiempo de narcosis del hexobarbital-Na y la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida y la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida incrementaron moderadamente el tiempo de narcosis del hexobarbital-Na. Los resultados muestran la potencia hipnótica de los compuestos a través de un mecanismo de unión alostérico positivo a GABA_A.

Tabla 1. Efectos de 100 mg/kg de los compuestos de ensayo en el tiempo de sueño inducido por hexobarbital-Na en ratones

Sustancias	Tiempo de sueño-vehículo medio (min) $\pm$ EE	Tiempo de sueño-tratamiento medio (min) $\pm$ EE	Cambios (%) vs. vehículo	Valor P (ensayo t)
Éster del ácido O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]coménico	7,28 $\pm$ 1,40	15,15 $\pm$ 6,02	+108	0,01
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida	9,10 $\pm$ 2,26	17,13 $\pm$ 8,06	+88	0,04
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida	8,02 $\pm$ 0,71	23,58 $\pm$ 3,19	+194	0,001
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida	8,02 $\pm$ 0,71	12,37 $\pm$ 1,85	+54	0,054
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida	10,93 $\pm$ 1,30	17,52 $\pm$ 3,07	+49	0,15
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida	9,75 $\pm$ 1,74	7,70 $\pm$ 1,24	-21	0,36

Experimento 2

5 Unión de 125 I-melatonina a las membranas de células CHO-K1

Se incubaron a 25 °C alícuotas de membranas suspendidas de células CHO-K1 (ovario de hámster chino) recombinantes humanas que expresaban de manera estable receptores humanos de melatonina-1 o melatonina-2 (MT-1 o MT-2) o de cerebro de hámster (MT-3) con 125 I-melatonina 0,05 nM en tampón (25 mM HEPES, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, BSA al 0,5%) o con 0,1 nM para MT-3 solo o en presencia de concentraciones 1 nM, 10 nM, 0,1 μ M, 1 μ M y 10 μ M de las sustancias de ensayo N'-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida, éster del ácido O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]coménico, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-pirona-6-carboxamida y N-[2-(2-bromo-5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida durante 3 horas para MT-1, 4 horas para MT-2 y 30 min para MT-3. Se paró la reacción de unión y se lavaron las membranas por filtración a vacío con 4 mL de tampón HEPES enfriado con hielo. A continuación se separaron las membranas y se sometieron a ensayo los filtros que contenían la 125 I-melatonina adherida para determinar la cantidad de radioactividad en un contador ϵ . Se evaluó la unión no específica utilizando una reacción con 6-cloromelatonina 1 μ M (MT-1 y MT-2) o melatonina 30 μ M (MT-3).

Los resultados, mostrados en las Tablas 2 y 3, demuestran la competición de los compuestos sobre la unión específica de 125 I-melatonina a los receptores MT-1, MT-2 y MT3. Se muestra que tanto la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida como la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida se unen con una afinidad elevada a los 3 subtipos del receptor de melatonina, mientras que se muestra que el resto de los compuestos se unen con al menos una afinidad moderada a los receptores de melatonina.

Tabla 2. Efectos de los compuestos de ensayo sobre la unión a los receptores MT-1 o MT-2

	Unión al receptor MT-1			Unión al receptor MT-2		
	% inhibición por 10 μ M	CI50	KI	% inhibición por 10 μ M	CI50	KI
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida	99%	24 nM	13 nM	101%	13 nM	7 nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida	98%	42 nM	22 nM	100%	65 nM	34nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida	89%	750 nM	390 nM	95%	370 nM	190 nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida	76%	2130 nM	1110 nM	93%	826 nM	429 nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida	80%	2470 nM	1280 nM	89%	1760 nM	910 nM
Éster del ácido O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]coménico	47%	na	na	78%	1640 nM	850 nM

	Unión al receptor MT-1			Unión al receptor MT-2		
	% inhibición por 10µ M	CI50	KI	% inhibición por 10µM	CI50	KI
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-pirona-6-carboxamida	50%	10 100 nM	5240 nM	65%	5060 nM	2630 nM
N-[2-(2-bromo-5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida	76%	2400 nM	1250 nM	89%	850 nM	441 nM

Tabla 3

	Unión al receptor MT-3		
	% inhibición por 10µM	CI50	KI
N-[2-5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida	98%	800 nM	780 nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida	100%	310 nM	300 nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida	95%	980 nM	960 nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida	99%	230 nM	220 nM
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida	86%	2200 nM	2200 nM
Melatonina	100%	47 nM	46 nM

Experimento 3

5 Unión a los subtipos de receptores de serotonina en membranas de células CHO-K1

Se incubaron previamente alícuotas de membranas suspendidas de células CHO-K1 recombinantes humanas que expresaban de manera estable los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₆ o 5-HT₇ humanos a 25 °C con [³H] 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}) 1,5 nM, [³H] ketanserina (5-HT_{2A}) 1,5 nM, [¹²⁵I] cianopindolol (5-HT_{1B}) 0,01 nM, [³H] mesulergina (5-HT_{2C}) 1 nM, [³H] GR-113808 (5-HT₄) 0,7 nM o a 37 °C con [³H]LSD (5-HT_{2B}, 5-HT₆ y 5-HT₇) 1,2 nM en tampón (Tris-HCl 50 mM, pH 7,7) solo o en presencia de N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida o N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida 1 nM, 10 nM, 0,1 µM, 1 µM y 10 µM durante 60 minutos. Se paró la reacción de unión y se lavó por filtración a vacío con 4 mL de tampón Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo. A continuación se separaron las membranas y se sometieron a ensayo los filtros que contenían los ligandos adheridos para determinar la cantidad de radioactividad en contador b. Se evaluó la unión no específica utilizando una reacción con metergolina (5-HT_{1A}) 10 µM, mianserina (5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}) 1 µM o serotonina (5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇) 10 µM.

Los resultados, mostrados a continuación en la Tabla 4, demuestran la competición de los compuestos sobre la unión específica a los receptores de 5-HT. Se muestra que la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida se une con una afinidad moderada a los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B} y 5-HT₇, se muestra que la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida se une con una afinidad moderada a los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT₇, se muestra que la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida se une con una afinidad moderada al receptor 5-HT_{1B}, se muestra que la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida se une con una afinidad moderada a los receptores 5-HT_{2B} y 5-HT₇ y se muestra que la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida se une con una afinidad moderada a los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}.

Tabla 4. Efectos de los compuestos de ensayo sobre la unión a los receptores de 5-HT

Subtipo de receptor	Parámetro	N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida	N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida	N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida	N-2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida	N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]quelidonamida
5-HT _{1A}	Cl50	0,68 µM	1,97 µM	1,95 µM	1,93 µM	1,03 µM
	KI	0,39 µM	0,65 µM	1,11 µM	1,10 µM	0,58 µM
5HT _{1B}	Cl50	3,91 µM	1,64 µM	2,14 µM	5,44 µM	Nt
	KI	3,71 µM	1,55 µM	2,03 µM	5,16 µM	Nt
5-HT _{2A}	Cl50	n	na	na	na	7,5 µM
	KI	na	na	na	na	2,14 µM
5-HT _{2B}	Cl50	2,25 µM	3,0 µM	6,78 µM	1,76 µM	2,1 µM
	KI	1,43 µM	1,91 µM	4,32 µM	1,12 µM	1,33 µM
5-HT _{2C}	Cl50	7,2 µM	na	na	na	11,2 µM
	KI	3,8 µM	na	na	na	5,8 µM
5-HT ₄	Cl50	na	na	nt	na	nt
	KI	na	na	nt	na	nt
5-HT ₆	Cl50	na	na	na	na	na
	KI	na	na	na	na	na
5-HT ₇	Cl50	0,23 µM	0,664 µM	nt	0,735 µM	nt
	KI	0,132 µM	0,381 µM	nt	0,42 µM	nt

Experimento 4

Los compuestos hipnóticos causan una depresión de la actividad locomotora, enderezamiento reducido, hipotermia y ataxia evaluada en una barra rotatoria en ratones (Crabbe et al., Psychopharmacology, 161; 408-416, 2002).

Ensayo de movímetro

- 5 Los ratones se mantuvieron en ayunas durante 16 h antes del tratamiento. Ratones CD1 macho, con un peso comprendido entre 25-30 g, se trataron por vía intraperitoneal con melatonina, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida o N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida con una dosis de 100 mg/kg. Se midieron los movimientos horizontales (es decir, la locomoción) y verticales (es decir, el enderezamiento) durante 5 minutos dos veces, 30 y 60 minutos después del tratamiento. Se utilizaron ocho ratones/grupo. El medidor de actividad de 4 canales está constituido por un marco de forma cuadrada que contiene jaulas acrílicas permeables al infrarrojo transparentes. Los marcos presentan dos pares de bandas de haz de luz para medir los movimientos horizontales y dos pares para medir el enderezamiento. Cada banda está equipada con 16 sensores infrarrojos.

- 15 En el ensayo del movímetro la melatonina, N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida y N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida en la dosis de 100 mg/kg por vía intraperitoneal no modificaron significativamente la actividad motora ni el enderezamiento medidos entre los minutos 30-35 y los minutos 60-65 después del tratamiento (Tabla 5).

La N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida en la dosis de 100 mg/kg por vía intraperitoneal disminuyó significativamente tanto la actividad motora como el enderezamiento en los dos intervalos temporales mencionados anteriormente. Estos resultados demuestran los efectos sedantes e hipnóticos de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida.

20 Ensayo de la barra rotatoria

Se registró la incidencia de animales que corrieron más de 120 min sobre la barra rotatoria y se calculó la significancia por medio del ensayo de χ^2 no paramétrico. Se utilizaron 8 ratones/grupo.

- 25 El aparato de la barra rotatoria está dividido en cinco zonas de ensayo, de modo que se pueden someter a ensayo hasta cinco ratones a la vez. La barra se ha diseñado especialmente para proporcionar un agarre adecuado para el animal. El diámetro de la barra es de 3,5 cm. La velocidad de rotación fue de 15 rpm. Cuando el animal cae de la barra rotatoria, oprime un botón para grabar automáticamente el tiempo pasado en la barra. El día anterior al experimento se entrenó a los ratones para correr en la barra rotatoria a 15 rpm. Se administró diazepam por vía oral 60 min antes del ensayo de la barra rotatoria, se administraron las sustancias de ensayo por vía intraperitoneal 15 min antes del ensayo.

- 30 En el ensayo de la barra rotatoria tanto la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida como la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida perjudicaron de manera dependiente de la dosis la respuesta de los ratones a una velocidad de rotación de 15 rpm (Tabla 6).

- 35 El diazepam en la dosis oral de 1,5 mg/kg potenció de manera significativa los efectos perjudiciales de ambos compuestos en las tres dosis aplicadas sobre la actuación en la barra rotatoria. Estos resultados demuestran los efectos hipnóticos sinérgicos de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida y la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida administradas con el agente hipnótico benzodiazepínico diazepam.

Tabla 5: Efectos de la melatonina y la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida sobre la actividad motora en ratones (movimiento horizontal)

		30 min	60 min
Sustancias	Dosis mg/kg	Media $\pm$ EE	Media $\pm$ EE
Vehículo	-	430,0 $\pm$ 30,1	316,4 $\pm$ 35,1
Melatonina	100 i.p.	316,1 $\pm$ 45,5	256,1 $\pm$ 27,3
cambios (%)		-26,5	-19,0
N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida	100 i.p.	158,8 $\pm$ 37,0*	62,3 $\pm$ 16,6*
Cambios (%)		-63,1	-80,3

40 Tabla 6: Efectos de la interacción de la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida y la N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida con diazepam en el ensayo de la barra rotatoria en ratones

Dosis de las sustancias mg/k	Incidencia de la respuesta
Vehículo v.o. + Vehículo i.p.	8/8
Diazepan 1,5 v.o. + Vehículo i.p.	6/8
Vehículo v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida 5 i.p.	6/8
Vehículo v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida 20 i.p.	5/8
Vehículo v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida 50 i.p.	5/8
Vehículo v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida 5 i.p.	8/8
Vehículo v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida 20 i.p.	5/8
Vehículo v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida 50 i.p.	5/8
Diazepam 1.5 v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida 5 i.p.	4/8*
Diazepam 1.5 v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida 20 i.p.	2/8***
Diazepam 1.5 v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida 50 i.p.	1/8***
Diazepam 1.5 v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida 5 i.p.	5/8
Diazepam 1.5 v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida 20 i.p.	3/8**
Diazepam 1.5 v.o. + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida 50 i.p.	1/8***
* p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,005 **** p < 0,0001	

Experimento 5:

- Se privó de glucosa a los adipocitos durante 1 h en tampón Hepes-sal que contenía un 2% de BSA exento de AGL. Se añadieron a continuación a las células los AGL (ácidos grasos libres) a las concentraciones indicadas (300 µM) durante los tiempos indicados (3 h). 10 min antes del final del tratamiento con AGL, se estimularon las células con insulina (20 nM)/melatonina (10 nM)/compuestos de ensayo (10 nM) a 37 °C. Se añadieron 2-[³H]desoxi-d-glucosa 1 µCi/mL y 2-desoxiglucosa no marcada 0,1 mM en tampón KRP-HEPES y se incubaron las células durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se determinó la incorporación no específica de glucosa mediante incubación en paralelo en presencia de citocalasina B 10 µM, la cual bloquea la incorporación de glucosa mediada por transportador y se sustrajo de la incorporación total en cada ensayo. A continuación se lavaron las células tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo y se solubilizaron en NaOH 1 M durante 20 minutos. A continuación se sometió la muestra a un recuento empleando un contador de centelleo. Se determinó mediante un ensayo la incorporación de 2-[³H]desoxi-d-glucosa por triplicado para cada condición en al menos 3 experimentos independientes. La incorporación de 2-[³H]desoxi-d-glucosa (cuentas por minuto-cpm) se presentan como la media + EE de los triplicados en un experimento representativo o resultados de tres experimentos independientes. Se utilizó el ensayo ANOVA con una significancia de P<0,05 (Tabla 7).

Tabla 7

Sustancias	Incorporación de 2-[³ H]desoxi-d-glucosa (cpm)	E.E.	Valor P
Incorporación no específica	709	29,4	
Insulina (20 nM)	1839	163,2	d
AGL (300 µM)	975	44,5	
Insulina + AGL (20 nM y 300 µM)	1212	69,6	a
Insulina + AGL + Melatonina (10nM)	1489	32,3	ab
Insulina + AGL + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comenamida (10nM)	1530	80,6	abc
Insulina + AGL + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]comanilamida (10nM)	1492	37,5	ab
Insulina + AGL + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]cumalilamida	1494	134,9	ab

Sustancias	Incorporación de 2-[³ H]desoxi-d-glucosa (cpm)	E.E.	Valor P
(10nM)			
Insulina + AGL + N-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-2-metoxicomenamida (10nM)	1522	35,7	ab
Insulina + AGL + N-[2-(5-etoxiindol-3-il)etil]quelidonamida (10nM)	1407	34,4	ab
Insulina + AGL + éster del ácido O-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]coménico (10nM)	1787	118,7	abc
(a: P < 0.05 vs grupo C, b: P < 0.05 vs grupo D, c: P < 0.05 vs grupo de melatonin, d: P < 0.05 vs todos los demás grupos, ANOVA)			

- 5 Se emplearon adipocitos 3T3-L1 como un modelo in vitro para determinar el efecto celular de los derivados de pirona-indol y melatonina sobre la resistencia a la insulina iniciada por un tratamiento con AGL elevados. En los adipocitos 3T3-L1 el tratamiento con AGL obstaculizó la señalización de la insulina y la melatonina/derivados de pirona-indol mejoraron el transporte de glucosa. Por tanto, la melatonina y los derivados de pirona-indol podrían mejorar la resistencia a la insulina iniciada por los AGL.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



donde:

-B- representa:

-X-Y-Z- donde

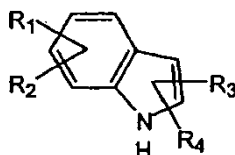
X representa $-(\text{CH}_2)_n$ (donde n es 0-6), en el cual el resto alquílico es lineal o ramificado;

Y representa oxígeno, azufre, $>\text{NH}$ o está ausente;

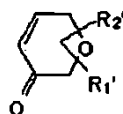
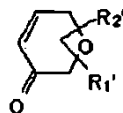
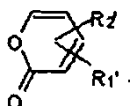
Z representa $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{O}$, $>\text{COO}$ o está ausente;

donde al menos uno de los componentes X, Y o Z debe estar presente;

Ar representa un sistema anular que es un núcleo de tipo indol:

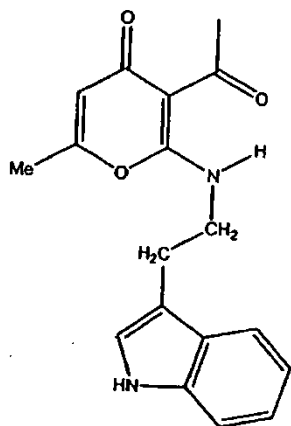


Ar' representa un sistema anular que es un núcleo de tipo alfa-, beta- o gamma-pirona:



donde cada uno de los sustituyentes R_{1-4} sustituye el sistema anular Ar en cualquier posición disponible (incluida la posición del N) y cada uno de los sustituyentes $\text{R}_{1'-2'}$ sustituye el sistema anular Ar' en cualquier posición disponible y donde cada uno de los sustituyentes R_{1-4} y $\text{R}_{1'-2'}$ representa independientemente hidrógeno, oxígeno, halo, halo-alquilo C_{1-5} , arilo, acilo, un grupo heterocíclico C_{5-7} que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; un grupo heteroarilo C_{6-8} que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, alquilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-5} , alquinilo C_{2-5} , aril-alquilo C_{1-5} , aril-alquenilo C_{2-5} , aril-alquinilo C_{2-5} , hidroxi-alquilo C_{1-5} , nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, alquilamina C_{1-5} , alquilamido C_{1-5} , hidroxil, tiol, aciloxi, azido, alcoxi C_{1-5} , carboxi, carbonilamido o estirilo; donde dicho grupo estirilo, arilalquilo, arilalquenilo o arilalquinilo puede tener opcionalmente el anillo sustituido por uno o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halo, halo-alquilo C_{1-5} , arilo, un grupo heterocíclico C_{5-7} que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un grupo heteroarilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alquilo C_{1-5} , alquenilo C_{2-5} , alquinilo C_{2-5} , aril-alquilo C_{1-5} , aril-alquenilo C_{2-5} , aril-alquinilo C_{2-5} , hidroxi-alquilo C_{1-5} , nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, hidroxil, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido, S-alquilo o alquiltiol; y tanto R_3 como R_4 pueden además incluir o representar un enlace a B; donde Ar puede estar unido a B en cualquier posición del anillo Ar no sustituida con R_1 y R_2 , incluida la posición del N, y Ar' puede estar unido a B en cualquier carbono del anillo Ar' no sustituido con $\text{R}_{1'}$ o $\text{R}_{2'}$;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este;
donde el compuesto no es:



2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde X es $-(CH_2)_n$, donde n es 0-6, Y es $>NH$ o $>O$ y Z es $>CO$.
- 5 3. Un compuesto de la reivindicación 2, donde Ar' es un sistema anular de tipo alfa-pirona.
4. Un compuesto de la reivindicación 2, donde Ar' es una sistema anular de tipo beta-pirona.
5. Un compuesto de la reivindicación 2, donde Ar' es un sistema anular de tipo gamma-pirona.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde
X es $-(CH_2)_2$, Y es $>NH$ o $>O$ y Z es $>CO$,
Ar es un anillo de tipo indol; R₃ es un enlace a X en la posición 3 del anillo de tipo indol; R₁ es un grupo metoxi
10 en la posición 5 del anillo de tipo indol, y cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es hidrógeno;
Ar' es un anillo de tipo gamma-pirona unido a Z en la posición 2 del anillo de tipo pirona; R_{1'} es hidrógeno o un
grupo hidroxilo en la posición 5 del anillo de tipo pirona; y R_{2'} es hidrógeno o un grupo carboxi en la posición 6
15 del anillo de tipo gamma-pirona;
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde
X es $-(CH_2)_2$, Y es $>NH$ o $>O$ y Z es $>CO$;
Ar es un anillo de tipo indol; R₃ es un enlace a X en la posición 3 del anillo de tipo indol; R₁ es un grupo metoxi
20 en la posición 5 del anillo de tipo indol y cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es hidrógeno;
Ar' es un anillo de tipo alfa-pirona sustituido con Z en la posición 5 del anillo de tipo pirona; y R_{1'} y R_{2'} son cada
uno hidrógeno;
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde
X es $-(CH_2)_2$, Y es $>NH$ y Z es $>CO$;
25 Ar es un anillo de tipo indol; R₃ es un enlace a X en la posición 3 del anillo de tipo indol; R₁ es un grupo metoxi
en la posición 5 del anillo de tipo indol y cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es H;
Ar' es un anillo de tipo gamma-pirona sustituido con Z en la posición 2 del anillo de tipo pirona; R_{1'} es un grupo
hidroxilo en la posición 5 del anillo de tipo pirona; y R_{2'} es hidrógeno;
o un estereoisómero o sal de este.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, donde
X es $-(CH_2)_2$, Y es $>O$ y Z es $>CO$;
30 Ar es un anillo de tipo indol; R₃ es un enlace a X en la posición 3 del anillo de tipo indol; R₁ es un grupo metoxi
en la posición 5 del anillo de tipo indol y cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es H;
Ar' es un anillo de tipo gamma-pirona sustituido con Z en la posición 2 del anillo de tipo pirona; R_{1'} es un grupo
35 hidroxilo en la posición 5 del anillo de tipo pirona; y R_{2'} es hidrógeno;
o un estereoisómero o sal de este.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, donde
X es $-(CH_2)_2$, Y es $>NH$ y Z es $>CO$;
40 Ar es un anillo de tipo indol; R₃ es un enlace a X en la posición 3 del anillo de tipo indol; R₁ es un grupo metoxi
en la posición 5 del anillo de tipo indol, y cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es hidrógeno;

Ar' es un anillo de tipo gamma-pirona sustituido con Z en la posición 2 del anillo de tipo pirona; R₁' y R₂', son cada uno hidrógeno;
o un estereoisómero o sal de este.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde

X es $-(CH_2)_2-$, Y es $>NH$ y Z es $>CO$;

Ar es un anillo de tipo indol; R₃ un enlace a X en la posición 3 del anillo de tipo indol; R₁ es un grupo metoxi en la posición 5 del anillo de tipo indol y cada uno de los sustituyentes R₂ y R₄ es H;

Ar' es un anillo de tipo alfa-pirona sustituido con Z en la posición 5 del anillo de tipo pirona; y R₁' y R₂' son hidrógeno;

o un estereoisómero o sal de este.

12. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o estereoisómero de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en combinación con uno o más portadores, excipientes, adyuvantes, emulsionantes, solubilizantes, conservantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

13. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, sal o estereoisómero de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, pérdida neuronal asociada con el accidente cerebrovascular, isquemia, traumatismo del sistema nervioso central, un trastorno de sistema nervioso central, una enfermedad neurodegenerativa, las consecuencias adversas de la sobreestimulación de los aminoácidos excitatorios, una enfermedad psiquiátrica, epilepsia u otro trastorno convulsivo, ansiedad, trastorno del sueño, dolor crónico, glaucoma, retinitis por CMV, incontinencia urinaria o tolerancia a opiáceos o síntomas de abstinencia; o para la inducción de la anestesia; o para una mejora cognitiva en un animal o humano que lo necesite.

14. Una formulación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, sal o estereoisómero de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento o prevención de la impotencia, un trastorno cardiovascular; neuropatía, un trastorno inflamatorio, neuropatía, un trastorno de base cronobiológica, un trastorno del sueño circadiano, un trastorno endocrino, una enfermedad neoplásica, un trastorno del sistema inmunitario, una afección asociada con la senescencia, una enfermedad oftalmológica, cefalea en racimos, migraña, trastorno de ganancia de peso; o para la regulación de la fertilidad, pubertad o color del pelaje como una ayuda para la crianza de animales o para la protección de la piel en un animal o humano que lo necesite.

15. Una formulación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, sal o estereoisómero de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en la alteración de un ritmo circadiano, para la mejora de la calidad del sueño o para el tratamiento o prevención de un trastorno del sueño o perturbación del sueño en un humano o animal que lo necesite.