

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 241**

51 Int. Cl.:

C07D 471/18 (2006.01)

C07D 487/18 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010** **E 10801031 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2516440**

54 Título: **Indoles e indolinas de anillos condensados con amina cabeza de puente útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos**

30 Prioridad:

17.12.2009 US 287549 P

13.09.2010 US 382284 P

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

23.10.2014

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

SHI, LEI;
BUNNELLE, WILLIAM H.;
LI, TAO;
SCANIO, MARC J.;
SCHRIMPF, MICHAEL R. y
LEE, CHIH-HUNG

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 512 241 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

Indoles e indolinas de anillos condensados con amina cabeza de puente útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de indol e indolina, a las composiciones que comprenden estos derivados de indol e indolina, y a los derivados de indol e indolina para su uso en los métodos para prevenir o tratar patologías tales como trastornos neurodegenerativos o neuropsiquiátricos usando dichos compuestos y composiciones.

Antecedente de la invención

El tratamiento de demencias de diversos tipos, tales como pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otras formas, continúan siendo necesidades médicas sin cumplir. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, donde la pérdida de memoria y otras capacidades intelectuales son suficientemente graves para interferir con la vida diaria. La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad caracterizado por la pérdida progresiva de memoria acompañada con neurodegeneración colinérgica (Kar, S.; Quirion, R. Amyloid β peptides and central cholinergic neurons: functional interrelationship and relevance to Alzheimer's disease pathology. *Prog. Brain Res.* 2004, 145 (Acetylcholine in the Cerebral Cortex), 261-274.). Esta enfermedad representa aproximadamente un 50 % de todo el deterioro cognitivo progresivo en los pacientes de la tercera edad. La prevalencia aumenta con la edad. La enfermedad de Alzheimer se clasifica por su gravedad como leve, moderada y grave. Los hitos patológicos de la EA incluyen la disfunción/muerte neuronal, la acumulación de placas seniles extracelularmente y de ovillos neurofibrilares (NFT) intraneuronalmente. Se han planteado algunas hipótesis para explicar la patofisiología de esta enfermedad, incluyendo el metabolismo anómalo del β -amiloide ($A\beta$), la hiperfosforilación de las proteínas citoesqueléticas, la predisposición genética a las mencionadas mutaciones en genes que codifican la presenilina-1 y 2 (PS-1 y PS-2) y una proteína del precursor amiloide (APP), el genotipo de la apolipoproteína E, estrés oxidativo, excitotoxicidad, inflamación y la reentrada del ciclo celular anómalo. Sin embargo hasta la fecha, ninguna de estas hipótesis es suficiente para explicar la diversidad de anomalías bioquímicas y patológicas en la EA.

Se reconocen generalmente dos hitos patológicos de la EA: placas seniles compuestas de péptido β -amiloide $1-42$ ($A\beta_{1-42}$) y ovillos neurofibrilares (NFT) formados por la polimerización anómala de proteína tau asociada a microtúbulos (Walsh, D. M.; Selkoe, D. J. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron* 2004, 44(1), 181-193.). Aunque la causa precisa que subyace en la pérdida de memoria y de cambios cognitivos relacionados con la EA sigue estando sin elucidar en su totalidad, existe evidencia que indica que los ensamblajes patológicos de $A\beta_{1-42}$ producen diversas formas de EA y que tau juega un papel que se incluye en los mecanismos que conducen a la neurodegeneración inducida por $A\beta_{1-42}$. La evidencia más reciente procedente de estudios que utilizan animales transgénicos sugiere que la patología de tau exacerba los procesos neurodegenerativos y cognitivos en presencia de $A\beta_{1-42}$ (Oddo, S.; Caccamo, A.; et al. Temporal Profile of Amyloid- β ($A\beta$) Oligomerization in an in Vivo Model of Alzheimer Disease: a link between $A\beta$ and tau pathology. *J. Biol. Chem.* 2006, 281(3):1599-1604.). Además de $A\beta$ y tau, la disregulación de la homeostasia del calcio tiene también un papel integral en la patofisiología de la EA (Gree, K. N.; LaFerla, F. M. Linking calcium to $A\beta$ and Alzheimer's disease. *Neuron* 2008, 59(2), 190-194.). Es evidente que la disregulación de la función mitocondrial y la alteración resultante en la homeostasia celular alterada resultante contribuyen de forma creciente a la patología de las enfermedades neurodegenerativas tales como la EA (Moreira, P. I.; Santos, M. S.; et al. Is mitochondrial impairment a common link between Alzheimer's disease and diabetes? A matter under discussion. *Trends Alzheimer's Dis. Res.* 2006, 259-279. Beal, M. F. Mitochondria and neurodegeneration. *Novartis Found. Symp.* 2007, 287(Mitochondrial Biology), 183-196. Reddy, P. H.; Beal, M. F. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol. Med.* 2008, 14(2), 45-53.).

Las mitocondrias juegan papeles principales en la bioenergética y la señalización de la muerte/supervivencia celular de las células de mamíferos ya que son garantes de la vida y de la muerte. La disfunción mitocondrial contribuye a la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas con consecuencias patofisiológicas a múltiples niveles que incluyen la excitotoxicidad impulsada por calcio. Uno de los mecanismos principales de las mitocondrias es el de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial (MPTP) que representan un complejo multiproteína derivado de componentes de la membrana mitocondrial interna y externa. Los poros regulan el transporte de iones y péptidos dentro y fuera de la mitocondria, y su regulación se asocia a mecanismos para mantener la homeostasia del calcio celular. Un déficit de mitocondrias es la característica más temprana de las enfermedades neurodegenerativas. Una característica general del envejecimiento y la neurodegeneración es un aumento en el número de células neuronales que experimentan signos de degeneración apoptótica. Un papel clave de este proceso apoptótico se puede atribuir al poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, que proporciona transporte dentro y fuera de la mitocondria tanto para los iones de calcio como para los compuestos con bajo peso molecular. Se ha propuesto que MPTP es un complejo multiproteína con el fragmento de la membrana externa que incluye porina (un canal de iones dependiente de voltaje), proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, y el receptor periférico de benzodiazepinas. El fragmento interno de MPTP contiene un translocador del nucleótido adenina y ciclofilina, que puede interactuar con las proteínas

proapoptóticas de la familia Bax. La inhibición de la captación del calcio mitocondrial y/o del bloqueo de MPTP puede proteger las células frente al desarrollo de la apoptosis en presencia de factores patológicos tales como excitotoxinas y antioxidantes. Se conoce también la modulación indirecta de MPTP mediante las rutas de las quinasas donde la glicógeno sitasa quinasa-3 β (GSK3 β) media en la convergencia de la señalización de protección que el MPTP mitocondrial (Juhaszova, M.; Zorov, D. B.; et al. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004, 113(11), 1535-1549. Juhaszova, M.; Wang, S.; et al. The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore: where the known meets the unknown. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1123(Control and Regulation of Transport Phenomena in the Cardiac System), 197-212.) and mitochondrial localization during apoptosis (Linseman, D. A.; Butts, B. D.; et al. Glycogen synthase kinase-3 β phosphorylates Bax and promotes its mitochondrial localization during neuronal apoptosis. *J. Neurosci.* 2004, 24(44), 9993-10002.). Además, la activación de MPTP dependiente del calcio en mitocondrias cerebrales aumenta con la edad y puede jugar un importante papel en los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad.

Se han vinculado los efectos neuroprotectores de los agentes con diversos procesos celulares que incluyen la inhibición del MPTP mitocondrial. Por ejemplo, los efectos neuroprotectores de 4-azasteroides paralelos a la inhibición del poro de transición mitocondrial (Soskic, V.; Klemm, M.; et al. A connection between the mitochondrial permeability transition pore, autophagy, and cerebral amyloidogenesis. *J. Proteome Res.* 2008, 7(6): 2262-2269.). La administración *in vivo* del inhibidor de MPTP, 1-(3-clorofenil)-3-fenil-pirrol-2,5-diona en un modelo de ratón de esclerosis múltiple evitó significativamente el desarrollo de la enfermedad (Pelicci, P.; Giorgio, M.; et al. MPTP inhibitors for blockade of degenerative tissue damages, documento WO 2008067863A2). Compuestos tales como dimebolina (latrepirdina, 2,3,4,5-tetrahidro-2,8-dimetil-5-[2-(6-metil-3-piridinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol) han demostrado que mejoran la función neuronal y se ha sugerido que tienen un papel en la mejora de la extensión neuronal y la función mitocondrial. Se ha mostrado que dimebolina inhibe la muerte celular en modelos de EA y enfermedad de Huntington, otra enfermedad neurodegenerativa (Lermontova, N. N.; Lukoyanov, N. V.; et al. Dimebon improves learning in animals with experimental Alzheimer's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2000, 129(6), 544-546. Bachurin, S.; Bukatina, E.; et al. Antihistamine agent dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 939 (Neuroprotective Agents), 425-435.). Más recientemente, dimebolina ha mostrado poseer un efecto clínicamente beneficioso en la cognición de pacientes con EA (Burns, A.; Jacoby, R. Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication. *Lancet* 2008, 372(9634), 179-80. Doody, R. S.; Gavrilova, S. I.; et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008, 372(9634), 207-215.). Los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada a los que se administraron 20 mg tres veces al día (60 mg/día) mostraron una mejora significativa en la evolución clínica de la enfermedad, tal como se reflejó en la mejora comparada con el valor inicial de ADA-Cog (escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer - subescala cognitiva). En particular, los pacientes tratados con dimebolina demostraron una significativa mejora sobre el placebo en la cognición, la función global, las actividades de la vida diaria y el comportamiento. Un ensayo de extensión de seis meses en abierto de dimebolina produjo resultados similares a los del ensayo clínico de 12 meses precedente (Cummings, J.; Doody, R.; Gavrilova, S.; Sano, M.; Aisen, P.; Seely, L.; Hung, D. 18-month data from an open-label extension of a one-year controlled trial of dimebon in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Presentado en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer (ICAD), Chicago, IL, USA, julio de 2008; artículo P4-334.). Pacientes con EA leve a moderada que recibieron de forma temprana el fármaco durante 12 meses tuvieron una preservación de la función cercana a su valor inicial sobre los síntomas clave de la EA. Los pacientes a los que se administró originalmente placebo que recibieron dimebolina en el estudio de extensión mostraron estabilización a través de todas las medidas clave.

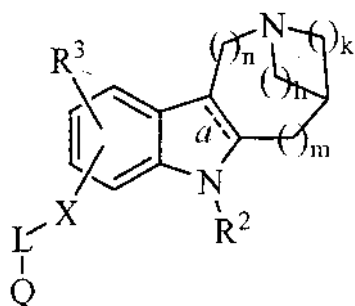
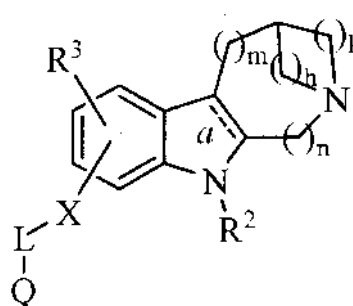
Dimebolina ha sido autorizado en Rusia como una antihistamina no selectiva. El fármaco se ha comercializado durante muchos años antes de que se desarrollaran los agentes antihistaminérgicos selectivos. Aunque se pensó inicialmente que dimebolina ejercía sus efectos potenciadores cognitivos a través de la inhibición de la butiril-colinesterasa, acetil colinesterasa, receptor NMDA de los canales de calcio de tipo L (Bachurin, S.; Bukatina, E.; et al. Antihistamine agent dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 939 (Neuroprotective Agents), 425-435. Lermontova, N. N.; Redkozubov, A. E.; et al. Dimebon and tacrine inhibit neurotoxic action of beta-amyloid in culture and block L-type Ca(2+) channels. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2001, 132(5), 1079-83. Grigor'ev, V. V.; Dranyi, O. A.; et al. Comparative Study of Action Mechanisms of Dimebon and Memantine on AMPA- and NMDA-Subtypes Glutamate Receptors in Rat Cerebral Neurons. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2003, 136(5): 474-477.), sus interacciones con estas dianas son débiles. Los datos más recientes sugieren que dimebolina puede ejercer sus efectos al nivel de la mitocondria, y que estas actividades podrían potenciar la función neuronal (Hung, D. Dimebon: A phase 3 investigational agent for Alzheimer's disease with a novel mitochondrial mechanism of action. Presentado en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer, Chicago, IL, USA, julio de 2008; artículo S4-04-05.). Hung y colaboradores (Hung, D. Dimebon: A phase 3 investigational agent for Alzheimer's disease with a novel mitochondrial mechanism of action. Presentado en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer, Chicago, IL, USA, julio de 2008; artículo S4-04-05) notificaron que la dimebolina pueden proteger las células del daño excitotóxico y mejora la extensión del crecimiento en líneas de células de neuroblastoma y neuronas primarias. Desde el punto de vista de los efectos adversos, en estudios clínicos de la dimebolina recientemente notificados, el acontecimiento adverso más frecuente fue la boca seca, lo que es consistente con los efectos antihistaminérgicos de la dimebolina (Doody, R. S.; Gavrilova, S. I.; et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and

global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008, 372(9634), 207-215.). Existe una necesidad en la técnica de identificar y proporcionar agentes novedosos para tratar o evitar las dolencias asociadas con los trastornos neurodegenerativos tales como la EA, que carezcan de interacciones histaminérgicas (H1).

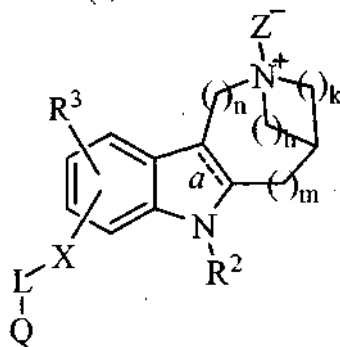
Tal como se ha indicado anteriormente, dadas las múltiples etiologías similares de las enfermedades neurodegenerativas tales como la EA, se siguen muchos caminos como soluciones sintomáticas o como soluciones modificadoras de la enfermedad para alterar la patología subyacente de la enfermedad (Scatena, R.; Martorana, G. E.; et al. An update on pharmacological approaches to neurodegenerative diseases. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2007, 16(1), 59-72.). En particular, el beneficio notificado de la dimebolina en el estudio doble ciego controlado por placebo de pacientes con EA leve a moderada en muchas medidas cognitivas y clínicas demuestra el potencial de dichos compuestos para evitar o tratar una variedad de enfermedades neurodegenerativas donde una patología subyacente implica déficits en la función cognitiva. Además de la necesidad de un perfil mejorado de selectividad del receptor (como por ejemplo, frente a los receptores de H1), una de las limitaciones actuales de dimebolina es la pauta terapéutica, que requiere una administración de tres veces por día (t.i.d.) en seres humanos. Ya que las soluciones neuroprotectoras ejemplificadas por dimebolina aún deben validarse como solución clínica viable, existe una necesidad en la técnica de identificar y proporcionar novedosos compuestos para tratar o evitar los déficits cognitivos asociados con la EA y otras enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.

Sumario de la invención

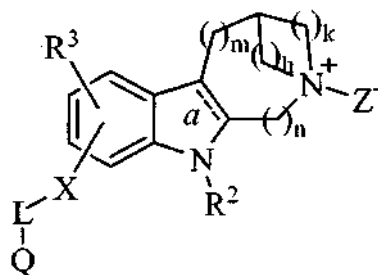
En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV):

 $\textcircled{\text{I}}$ 

(II)



(III)



(IV)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

a es un enlace individual o doble:

k es 1,2, o 3;

h es 1.2. o 3:

m es 0, 1, o 2;

n es 1 o 2, donde la suma de k, m, y n es 3, 4, o 5:

X es O, S, S(O), S(O)₂, o un enlace;

L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{p}-$, $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{q}_1-[\text{C}(\text{R}^c)=\text{C}(\text{R}^d)]-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{q}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{r}_1[\text{C}=\text{CHC}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]\text{r}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{s}-$ ciclopropileno $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{t}-$ o un enlace; o X y L tomados juntos son un enlace;

Q es un arilo monocíclico sustituido o no sustituido, arilo bicíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido:

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄, o alquilinilo C₂-C₄, donde alquilo C₁-C₄-, y los átomos de carbono saturados de alquilenilo C₂-C₄ y alquilinilo C₂-C₄, pueden estar sustituidos o no sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁-C₈,

haloalquilo C₁-C₈-, carboxi, o alcóxicarbonilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₅-, alcoxi C₁-C₅-, haloalcoxi C₁-C₅-, o ciano;

R^a, R^b, R^c, y R^d son, cada vez que aparecen, independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈-, haloalquilo C₁-C₈-, carboxi, o alcóxicarbonilo; p es 1, 2, 3, 4, o 5;

q₁ y q₂ son independientemente 0, 1, 2, o 3, con la condición de que la suma de q₁ y q₂ sea 0, 1, 2, o 3; r₁ y r₂ son independientemente 0, 1, 2, o 3, con la condición de que la suma de r₁ y r₂ sea 0, 1, 2, o 3; s es 0, 1 o 2; t es 0 o 1; y Z es O BH₃;

donde Q, cuando está sustituido, está sustituido de manera independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, donde el sustituyente es halógeno, ciano, haloalquilo C₁-C₅-, alquilo C₁-C₅-, alqueno C₂-C₅-, alquino C₂-C₅-, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅-, haloalquilo -O-C₁-C₅-, alquilo -S-C₁-C₅-, haloalquilo -S-C₁-C₅-, alquilo-SO₂-C₁-C₅-, haloalquilo-SO₂-C₁-C₅-, cianoalquilo C₁-C₅-, o -NO₂.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un(os) compuesto que tiene(n) una fórmula de (I), (II), (III), o (IV) descrito anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV) para uso en un método para evitar o tratar un trastorno neurodegenerativo. Dichos métodos implican administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos son la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, (MCI), deterioro de la memoria asociado a la edad (AAMI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia vascular, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia producida por trastornos cerebrovasculares, degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, función del SNC disminuida asociada con lesión traumática de cerebro o cualquiera de sus combinaciones. El método anterior puede comprender también además administrar al sujeto un fármaco potenciador de la cognición. El fármaco potenciador de la cognición se puede administrar de forma simultánea o secuencial con el compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV).

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV) para uso en un método para evitar o tratar un trastorno neuropsiquiátrico. Dichos métodos implican administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Los ejemplos de trastornos neuropsiquiátricos son esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos bipolares y maníacos, depresión o cualquiera de sus combinaciones. El método anterior puede comprender también además administrar al sujeto un fármaco potenciador de la cognición. El fármaco potenciador de la cognición se puede administrar de forma simultánea o secuencial con el compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV) para uso en los métodos para evitar o tratar una dolencia dolorosa. Dichos métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Los ejemplos de dolencias dolorosas incluyen dolor neuropático y nociceptivo, crónico o agudo, tales como, sin limitación, alodinia, dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, neuralgia post herpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con VIH, lesión nerviosa, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartítico, quemaduras, dolor en la espalda, dolor ocular, dolor visceral, dolor debido a cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, dolor postoperatorio, dolor después de ictus, y dolor menstrual.

La presente invención puede incluir también un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) para uso como agente neuroprotector para la prevención o el tratamiento de un trastorno o dolencia neurológica. El método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) a un sujeto que necesita dicho tratamiento. El trastorno o dolencia neurológica puede incluir, pero no se limita a, trastornos neurodegenerativos, trastornos neuropsiquiátricos y dolencias dolorosas, lesiones cerebrales, ictus y otras lesiones neuronales agudas y crónicas o dolencias degenerativas. El trastorno o dolencia neurológica puede incluir, por ejemplo, dolencias asociadas, al menos en parte, con disfunción mitocondrial y/o apoptosis neuronal en el sistema nervioso central.

En otro aspecto más adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos descritos anteriormente, solo en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV), las composiciones que comprenden estos compuestos, y los métodos para evitar o tratar los trastornos neurodegenerativos o neuropsiquiátricos mediante la

administración de estos compuestos o composiciones farmacéuticas se describen adicionalmente en el presente documento.

Estos y otros objetos de la invención se describen en los siguientes párrafos. No debe considerarse que estos objetos reduzcan el alcance de la invención.

Breve descripción de las figuras

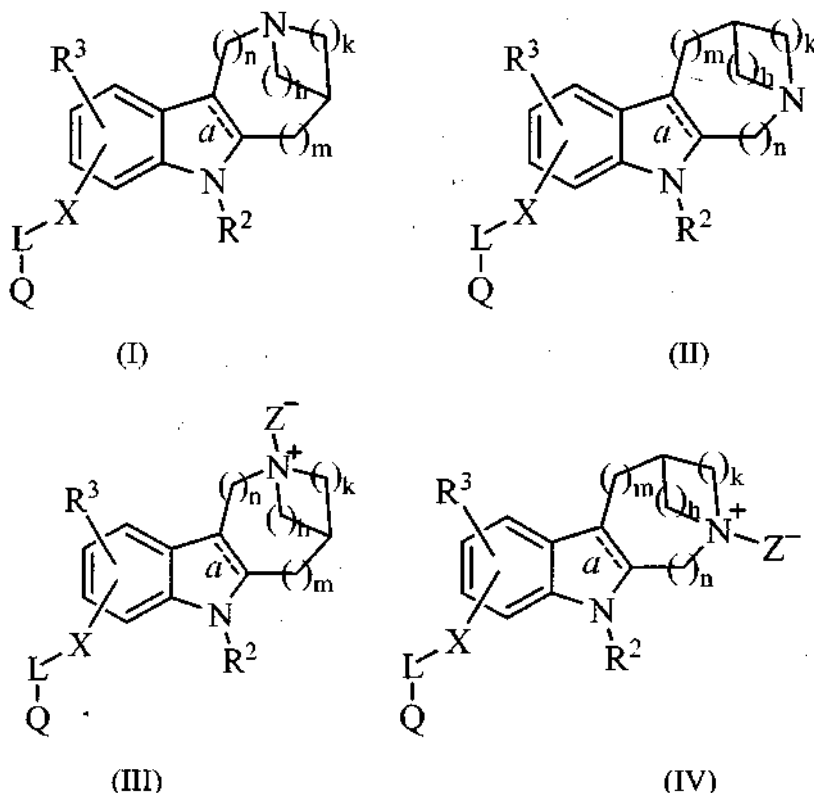
La Figura 1 muestra una representación gráfica de la mejora dependiente de la concentración en las puntuaciones para evitar la inhibición del recuerdo en 24 horas en ratón tras el tratamiento con el compuesto de ensayo (Ejemplo 1). El eje X representa el día de exposición a la condición, y el eje Y representa la latencia hasta cruzar al lado del castigo.

La Figura 2 muestra una representación gráfica de la mejora dependiente de la concentración en las puntuaciones para evitar la inhibición del recuerdo en 24 horas en ratón tras el tratamiento con el compuesto de ensayo (Ejemplo 3). El eje X representa el día de exposición a la condición, y el eje Y representa la latencia hasta cruzar al lado del castigo.

La Figura 3 muestra una representación gráfica de la mejora dependiente de la concentración en las puntuaciones de relación de reconocimiento social en rata tras el tratamiento con el compuesto de ensayo (Ejemplo 1). El eje X representa las concentraciones de ensayo, y el eje Y representa la relación de reconocimiento (T2:T1).

Descripción detallada

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) tal como se muestra a continuación:



donde a, R², R³, h, k, m, n, L, Q, X, y Z son como se ha definido en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos que tienen la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) tal como se ha descrito anteriormente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III) o (IV) para uso en los métodos para evitar o tratar estados de enfermedad, tales como trastornos neurodegenerativos o trastornos

neuropsiquiátricos.

En otro aspecto más adicional, la presente invención se refiere al uso de compuestos que tienen la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de patologías, tales como trastornos neurodegenerativos o trastornos neuropsiquiátricos, como se ha descrito anteriormente, solo en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En varias realizaciones, la presente invención proporciona al menos una variable que se produce más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la presente invención o en cualquier fórmula diferente en el presente documento. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además, las combinaciones de sustituyentes se permiten sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar a partir de una mezcla de reacción.

a. Definiciones

Como se usa en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, significa a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alquencileno" denota un grupo divalente derivado de una cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquencileno C₂-C₅" significa una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Como ejemplos representativos de alquencileno se incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxycarbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxycarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y terc-butoxycarbonilo.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁-C₆" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se pretende que el término "alquilo C₁-C₃" signifique un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alquilenilo" denota un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilenilo C₁-C₅" significa un hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 5 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de alquilenilo se incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

El término "alquilsulfonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, a acetinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "alquinileno" significa un grupo divalente derivado de una cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace. El término "alquinileno C₂-C₅" significa una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinileno incluyen, pero no se limitan a, -C≡C-, -CH₂C≡C-, -CH(CH₃)CH₂C≡C-,

-C=CCH₂-, y -C=CCH(CH₃)CH₂-.

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado con un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo bicíclico se une al resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono contenido en el sistema de anillo bicíclico. Los grupos arilo de la presente invención pueden ser no sustituidos o sustituidos.

El término "arilalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquileo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

El término "carbonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(O)-.

El término "carboxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -CO₂H.

El término "ciano", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -CN.

El término "cianoalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo ciano, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquileo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

El término "cicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo. Los sistemas de anillos bicíclicos se ejemplifican por un sistema de anillo cicloalqueno monocíclico que se fusiona con otro anillo cicloalquilo monocíclico tal como se define en el presente documento, un anillo arilo monocíclico tal como se define en el presente documento, un heterociclo monocíclico tal como se define en el presente documento o un heteroarilo monocíclico tal como se define en el presente documento. Los sistemas de anillos bicíclicos de la presente invención deben unirse al resto molecular progenitor a través de un átomo de carbono disponible en el anillo cicloalqueno. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 4,5-dihidro-benzo[1,2,5]oxadiazol, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indenilo, 1,2,3,4,5,6-hexahidro-pentalenilo, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidro-pentalenilo.

El término "cicloalquilo", o "cicloalcano" tal como se usa en el presente documento, significa un cicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico fusionado con un anillo cicloalquilo monocíclico, o un sistema de anillo monocíclico con puente en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico se unen mediante un puente de alquileo que contiene uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano. Los cicloalquilos tricíclicos se ejemplifican por un cicloalquilo bicíclico fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes de los sistemas de anillo se unen mediante un puente de alquileo de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos, y se unen al resto molecular progenitor a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema de anillo.

El término "cicloalquileo", tal como se usa en el presente documento, denota un grupo divalente derivado de un cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los dos puntos de unión no están en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquileo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptaleno, y ciclooctaleno.

El término "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento, significa Cl, Br, I, o F.

El término "haloalcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido

en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se sustituyen por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, y trifluoropropilo tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de manera independientemente entre el grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos, o tres dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolidino, imidazolidino, isotiazolidino, isotiazolidino, isoxazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolidino, oxadiazolidino, oxazolidino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolidino, pirazolidino, pirrolidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridino, tetrahidropirimidino, tetrahidrotieno, tiadiazolidino, tiadiazolidino, tiazolidino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidiotiomorfolino (tiomorfolina sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico, o un sistema de anillo heterociclo monocíclico con puente en el que dos átomos no adyacentes del anillo se unen mediante un puente de alqueno que contiene 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o un puente de alqueno de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzopirano, benzotiopirano, cromo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotieno, azabicyclo[2.2.1]heptano (que incluye 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), 2,3-dihidro-1H-indolilo, isoindolilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidropirrolipiridino, y tetrahidroisoquinolilo. Los heterociclos tricíclicos se ejemplifican por un heterociclo bicíclico fusionado con un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico fusionado con un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico se unen mediante un puente de alqueno de 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono, o un puente de alqueno de dos, tres, o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2H-2,5-metanociclopenta[b]furano, hexahidro-1H-1,4-metanociclopenta[c]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano), y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos se conectan al resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los anillos, y pueden estar no sustituidos o sustituidos.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O u S; o uno, dos, tres, o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furano, imidazolo, isoxazolo, isotiazolo, oxadiazolo, 1,3-oxazolo, piridino, piridazino, pirimidino, pirazino, pirazolo, pirrolilo, tetrazolo, tiadiazolo, 1,3-tiazolo, tienilo, triazolo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un cicloalqueno monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotieno, benzoxazolo, bencimidazolo, benzoxadiazolo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolo, imidazo[1,2-a]piridilo, indazolo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos y se conectan con el resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en los sistemas de anillos.

El término "heteroarilalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo heteroarilo unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento.

El término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento, significa un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

El término "hidroxilo" o "hidroxi" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

El término "oxo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo =O.

El término "dolor", tal como se usa en el presente documento, se entiende que significa dolor nociceptivo y dolor neuropático, dolor crónico y agudo, incluyendo, pero sin limitación, dolor por osteoartritis o artritis reumatoide, dolor ocular, dolores asociados con inflamación intestinal, dolores asociados con inflamación del músculo cardíaco, dolores asociados con esclerosis múltiple, dolores asociados con neuritis, dolores asociados con carcinomas y sarcomas, dolores asociados con SIDA, dolores asociados con quimioterapia, dolor por amputación, neuralgia del trigémino, dolores de cabeza, tales como migraña, cefalea, o dolores neuropáticos, tales como neuralgia tras herpes zoster, dolores posteriores a lesión y dolores postoperatorios.

El término "sulfonilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -SO_2 .

b. Compuestos

Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) tal como se ha descrito anteriormente.

Los valores particulares de grupos variables en los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) son como sigue. Dichos valores se pueden usar cuando es adecuado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente en el presente documento o a partir de ahora en el presente documento.

En una realización, a es un enlace simple o doble.

En otra realización, a es un enlace simple.

En una realización adicional, a es un doble enlace.

En una realización, X es O, S, S(O), S(O)₂ o un enlace;

En otra realización, X es O un enlace.

En una realización adicional, X es un enlace.

En una realización, Z es O BH₃.

En otra realización, Z es O.

En otra realización, Z es BH₃.

En una realización, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{p-}$, $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q1-}[(\text{CR}^c)=(\text{CR}^d)]-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q2-}$, $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r1-}[\text{C}=\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r2-}$, $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_s$ -ciclopropileno- $[\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_t$, o un enlace.

En otra realización, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{p-}$, y p es 1, 2, 3, 4, o 5.

En una realización adicional, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{p-}$, y p es 1, 2, o 3.

En otra realización, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q1-}[(\text{CR}^c)=(\text{CR}^d)]-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q2-}$, y q1 y q2 son independientemente 0, 1, 2, o 3, con la condición de que la suma de q1 y q2 sea 0, 1, 2, o 3.

En otra realización, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q1-}[(\text{CR}^c)=(\text{CR}^d)]-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q2-}$, q1 es 0, y q2 es 1, 2, o 3.

En una realización adicional, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q1-}[(\text{CR}^c)=(\text{CR}^d)]-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q2-}$, y q1 y q2 son cada uno 0.

En otra realización, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r1-}[\text{C}=\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r2-}$, y r1 y r2 son independientemente 0, 1, 2, o 3, con la condición de que la suma de r1 y r2 sea 0, 1, 2, o 3.

En una realización adicional, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r1-}[\text{C}=\text{CHC}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r2-}$, y r1 y r2 son cada uno 0.

En otra realización, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_s$ -ciclopropileno- $[\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_t$, y s es 0, 1 o 2, y t es 0 o 1.

En una realización adicional, L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_s$ -ciclopropileno- $[\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_t$, y s y t son cada uno 0.

En otra realización, L es un enlace.

En una realización, R^a, R^b, R^c, y R^d, son, cada vez que aparece, independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈-, carboxi, o alcocarbonilo.

En otra realización, R^a , R^b , R^c , y R^d , son, cada vez que aparece, independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 .

5 En una realización adicional, R^a , R^b , R^c , y R^d , son, cada vez que aparece, hidrógeno.

En una realización, X y L juntos son $-[C(R^a)(R^b)]_p-$, $-O-[C(R^a)(R^b)]_p-$, $-[C(R^a)(R^b)]_{q1}-$, $[(CR^c)=(CR^d)]-[C(R^a)(R^b)]_{q2}-$, $-[C(R^a)(R^b)]_r-[C^*C]-[C(R^a)(R^b)]_{r2}-$, $-[C(R^a)(R^b)]_s$ -ciclopropileno- $[C(R^a)(R^b)]_r$, o un enlace.

10 En otra realización, X y L tomados juntos son un enlace, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$, $-C=C-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, o $-OCH_2-$.

En una realización, R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , o alquinilo C_2-C_4 , donde alquilo C_1-C_4 , y los átomos de carbono saturados de alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 , pueden estar sustituidos o no sustituidos por halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , carboxi, o alcocarbonilo.

15 En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , o alquinilo C_2-C_4 , donde alquilo C_1-C_4 , y los átomos de carbono saturados de alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 , pueden estar sustituidos o no sustituidos por halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , carboxi, o alcocarbonilo.

20 En una realización adicional, R^2 es hidrógeno.

En una realización, R^3 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalcoxi C_1-C_5 , o ciano.

25 En otra realización, R^3 es haloalquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalcoxi C_1-C_5 , o ciano.

En una realización adicional, R^3 es hidrógeno o halógeno.

30 En una realización, Q es un arilo monocíclico sustituido o no sustituido, arilo bicíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, donde Q, cuando está sustituido, está sustituido de manera independiente con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, donde el sustituyente es halógeno, ciano, haloalquilo C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_5 , alquinilo C_2-C_5 , hidroxi, alcoxi C_1-C_5 , haloalquilo $-O-C_1-C_5-$, alquilo $-S-C_1-C_5-$, haloalquilo $-S-C_1-C_5-$, alquilo $-SO_2-C_1-C_5-$, haloalquilo $-SO_2-C_1-C_5-$, cianoalquilo C_1-C_5 , o $-NO_2$.

35 En otra realización, Q es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o arilo bicíclico sustituido o no sustituido, donde Q, cuando está sustituido, está sustituido de manera independiente con 1, 2, o 3 sustituyentes, donde el sustituyente es halógeno, alcoxi C_1-C_5 , haloalquilo $-O-C_1-C_5-$, haloalquilo C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 .

40 En una realización adicional, Q es fenilo sustituido o no sustituido, donde fenilo, cuando está sustituido, está sustituido de manera independiente con 1 o 2 sustituyentes, donde el sustituyente es alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalquilo $-O-C_1-C_5-$ o halógeno.

45 En otra realización, Q es un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, donde Q, cuando está sustituido, está sustituido de manera independiente con 1, 2, o 3 sustituyentes, donde el sustituyente es halógeno, haloalquilo C_1-C_5 , haloalquilo $-O-C_1-C_5-$, alcoxi C_1-C_5 , alquilo C_1-C_5 .

50 En otra realización, Q es piridilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo, quinolinilo o tienilo, donde piridilo, pirimidinilo, quinolinilo o tienilo, cuando está sustituido, están sustituidos de manera independiente con 1 o 2 sustituyentes, donde el sustituyente es alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 , haloalquilo $-O-C_1-C_5-$ o halógeno.

55 En una realización adicional, Q es piridilo sustituido o no sustituido, donde piridilo, cuando está sustituido, está sustituido de manera independiente con 1 o 2 sustituyentes, donde el sustituyente es alquilo, alcoxi C_1-C_5 , haloalquilo $-O-C_1-C_5-$ o halógeno.

En una realización, k es 1, 2, o 3; h es 1, 2 o 3; m es 0, 1, o 2; n es 1 o 2; donde la suma de k, m, y n es 3, 4, o 5.

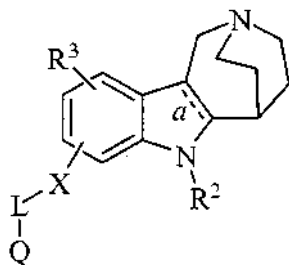
60 En una realización, los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos donde a es un doble enlace; k es 2, m es 0, y n es 1.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos donde a es un doble simple; k es 2, m es 0, y n es 1.

65 En otra realización, los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos donde a es un doble enlace; k es 3, m es 0, y n es 1.

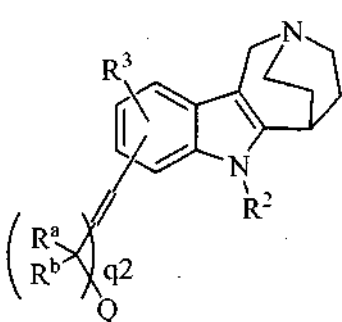
En otra realización, los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos donde a es un doble simple; k es 3, m es 0, y n es 1.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (I-a)

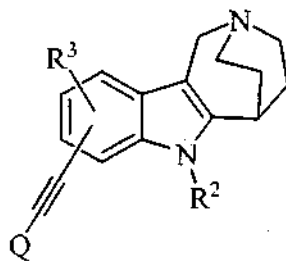


(I-a)

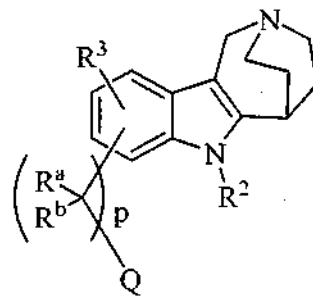
En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I-a) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (I-a-1), (I-a-2), (I-a-3), (I-a-4), (I-a-5), (I-a-6), (I-a-7), (I-a-8), (I-a-9), o (I-a-10).



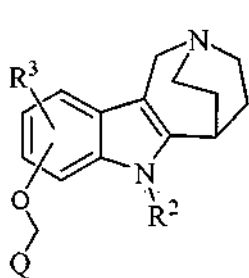
(I-a-1)



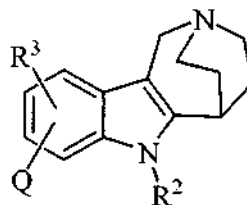
(I-a-2)



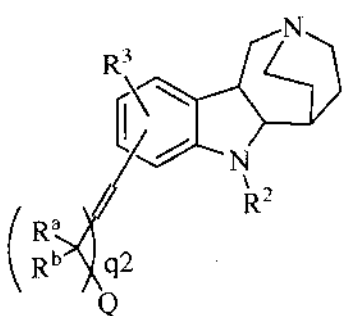
(I-a-3)



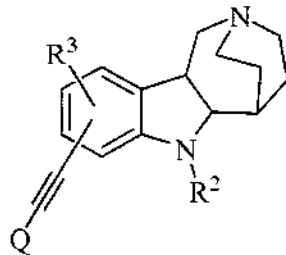
(I-a-4)



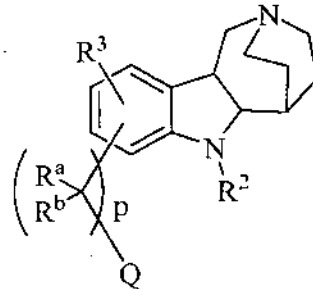
(I-a-5)



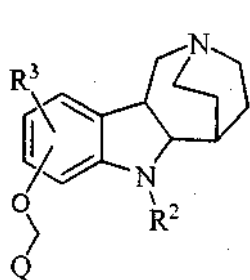
(I-a-6)



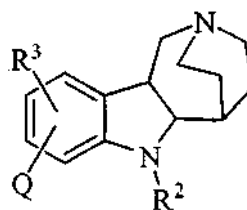
(I-a-7)



(I-a-8)

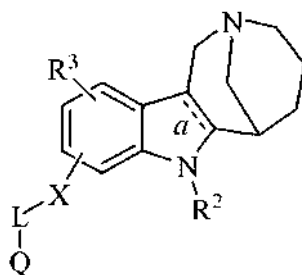


(I-a-9)



(I-a-10)

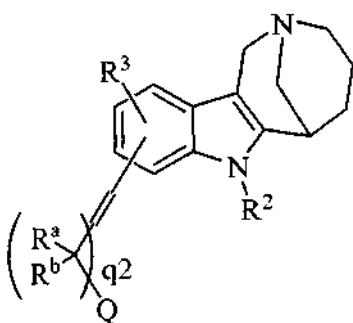
En otra realización, los compuestos de fórmula (I) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (I-b).



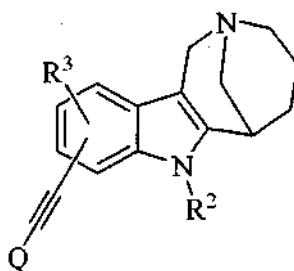
(I-b)

5

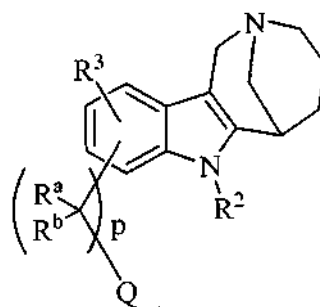
En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I-b) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (I-b-1), (I-b-2), (I-b-3), (I-b-4), (I-b-5), (I-b-6), (I-b-7), (I-b-8), (I-b-9), o (I-b-10).



(I-b-1)

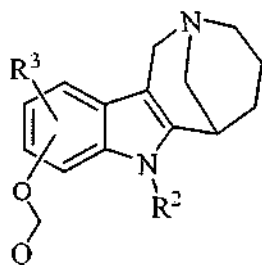


(I-b-2)

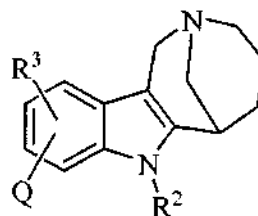


(I-b-3)

10

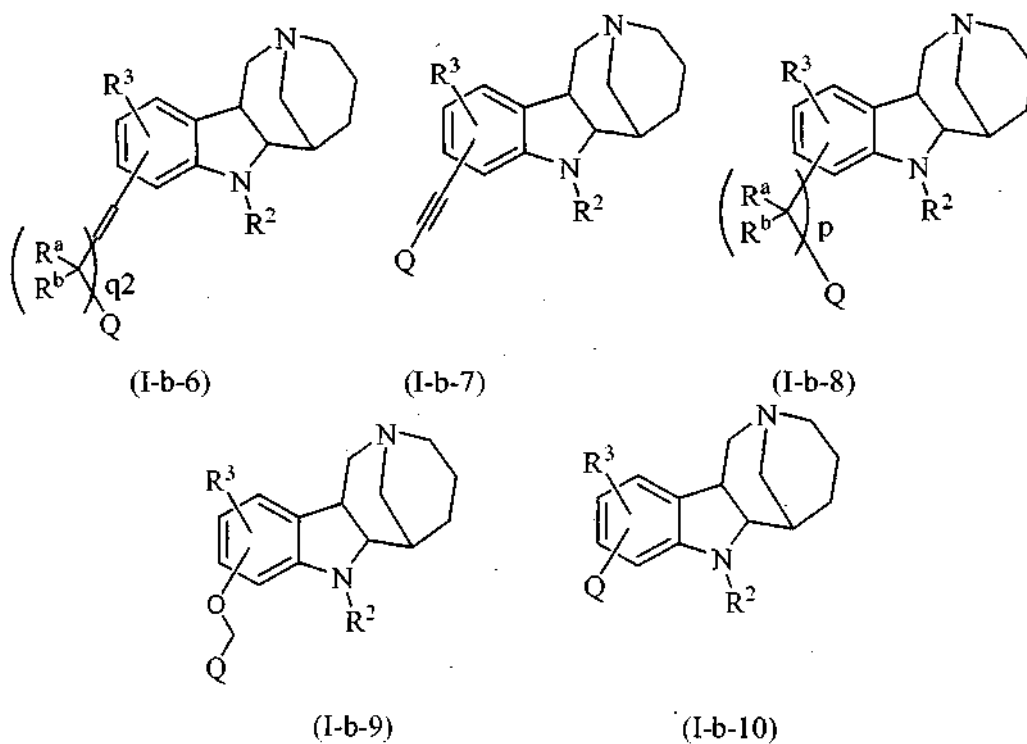


(I-b-4)

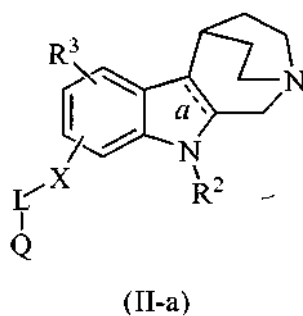


(I-b-5)

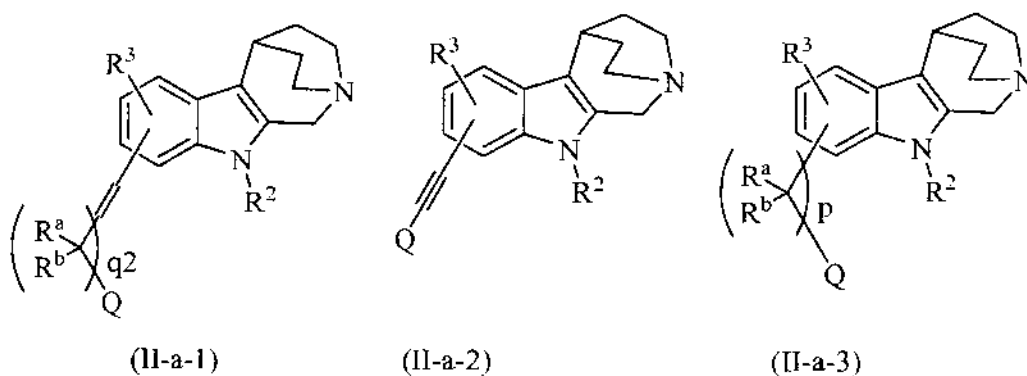
15

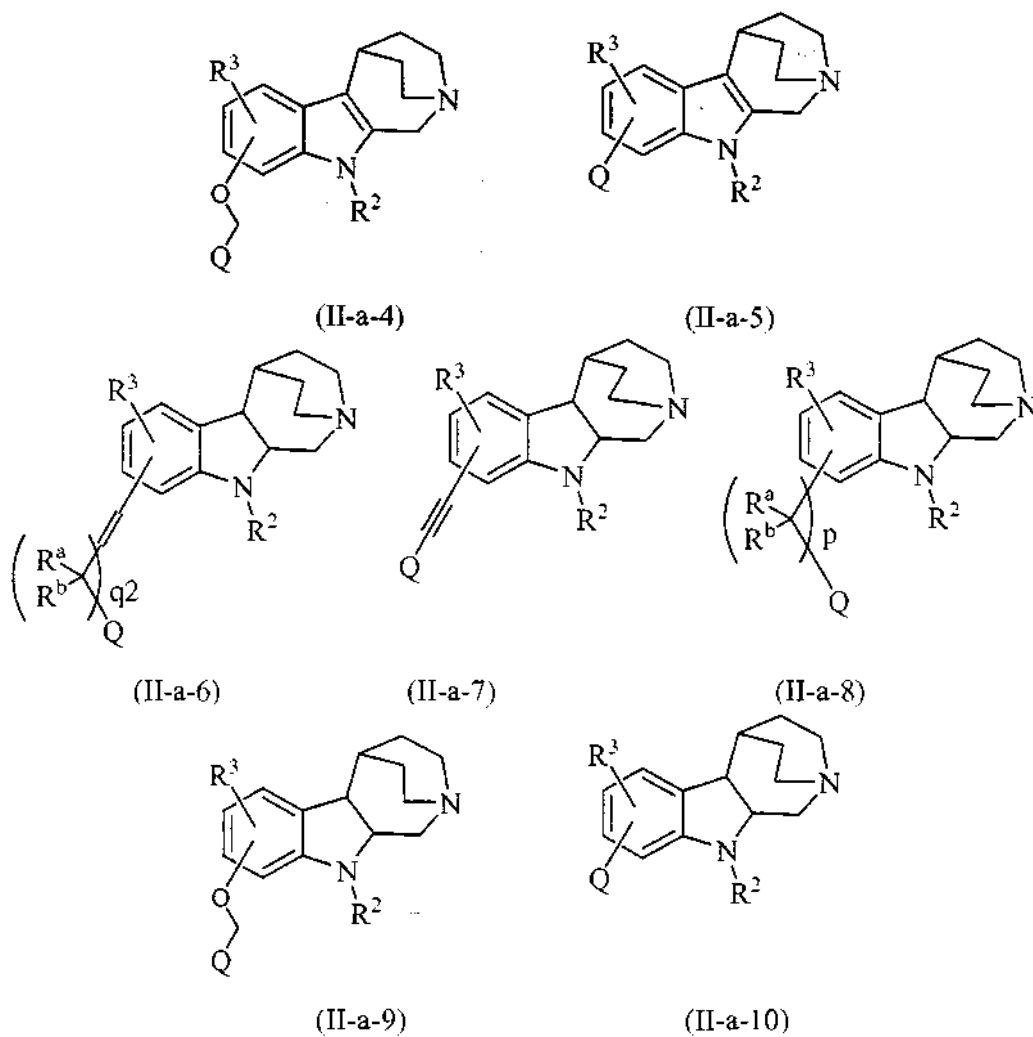


En otra realización, los compuestos de fórmula (II) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (II-a).

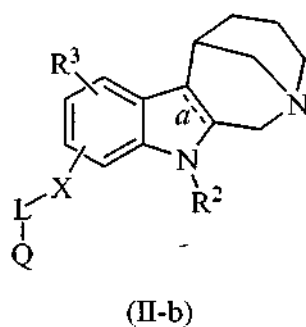


En una realización adicional, los compuestos de fórmula (II-a) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (II-a-1), (II-a-2), (II-a-3), (II-a-4), (II-a-5), (II-a-6), (II-a-7), (II-a-8), (II-a-9), o (II-a-10).

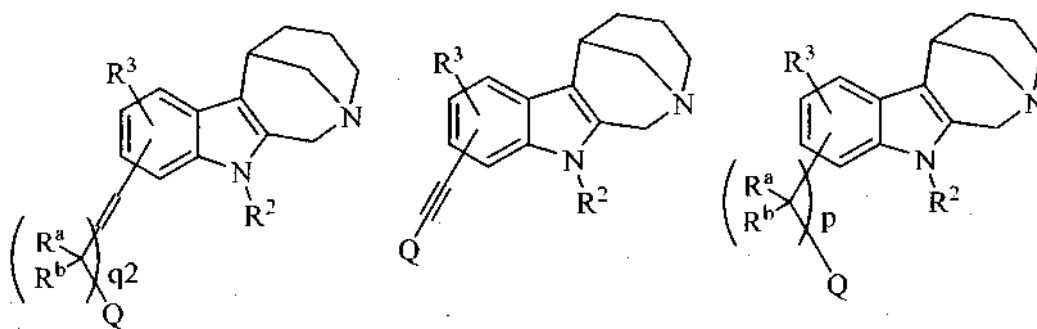




5 En otra realización, los compuestos de fórmula (II) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (II-b).



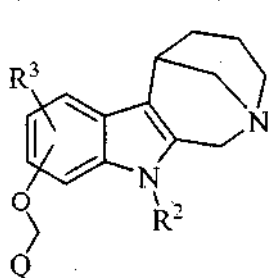
10 En una realización adicional, los compuestos de fórmula (II-b) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (II-b-1), (II-b-2), (II-b-3), (II-b-4), (II-b-5), (II-b-6), (II-b-7), (II-b-8), (II-b-9), o (II-b-10).



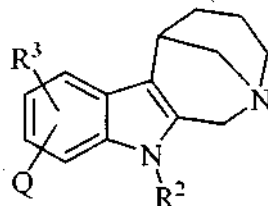
(II-b-1)

(II-b-2)

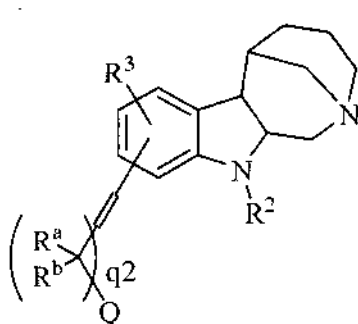
(II-b-3)



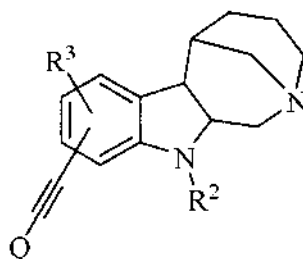
(II-b-4)



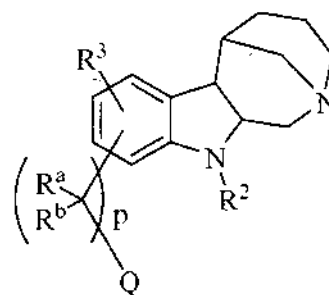
(II-b-5)



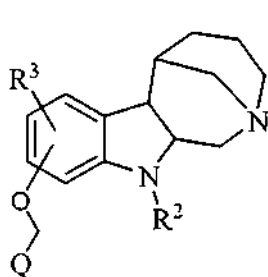
(II-b-6)



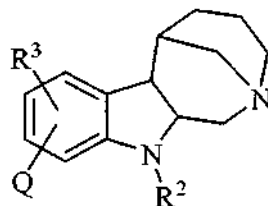
(II-b-7)



(II-b-8)

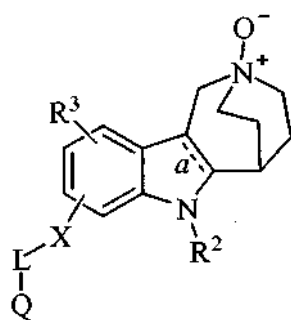


(II-b-9)



(II-b-10)

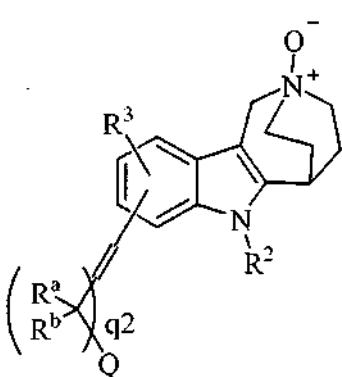
En otra realización, los compuestos de fórmula (III) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-a).



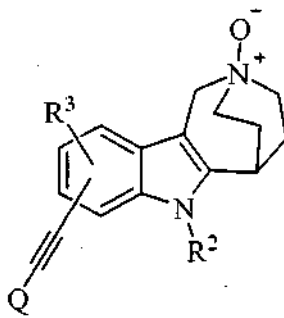
(III-a)

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (III-a) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-a-1), (III-a-2), (III-a-3), (III-a-4), (III-a-5), (III-a-6), (III-a-7), (III-a-8), (III-a-9), o (III-a-10).

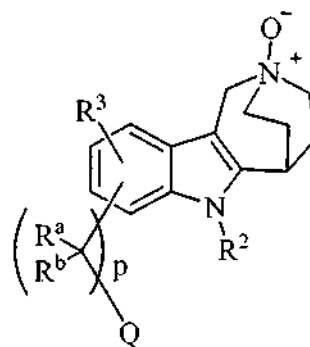
5



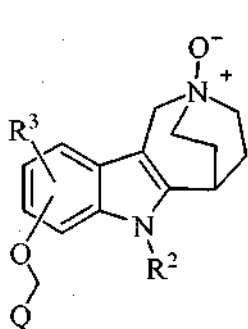
(III-a-1)



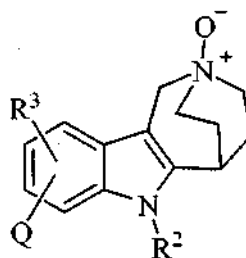
(III-a-2)



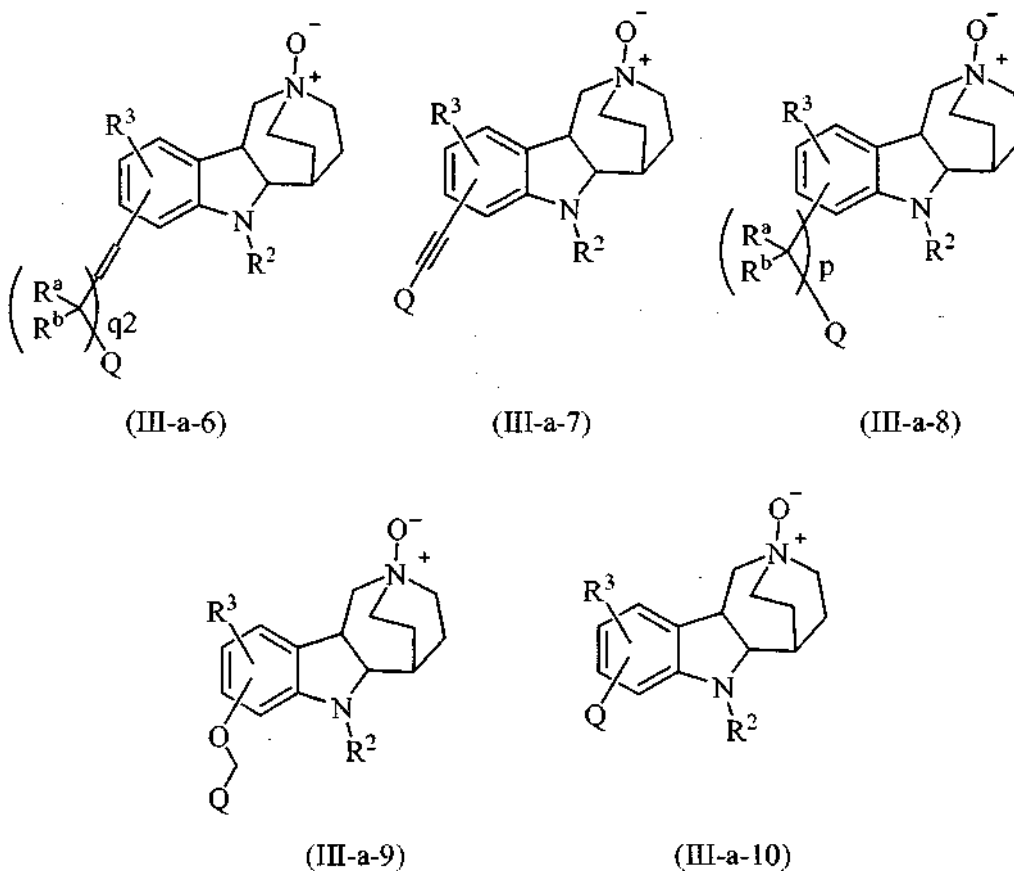
(III-a-3)



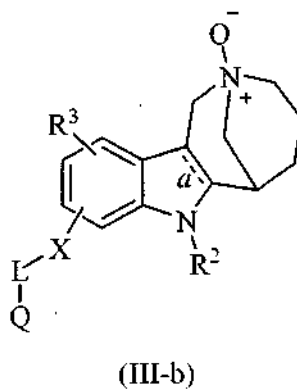
(III-a-4)



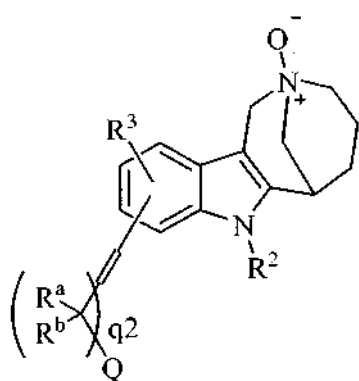
(III-a-5)



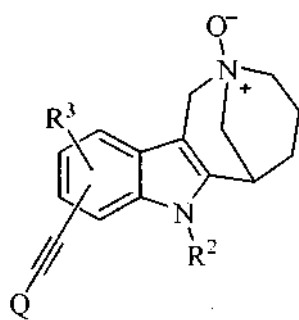
En otra realización, los compuestos de fórmula (III) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-b).



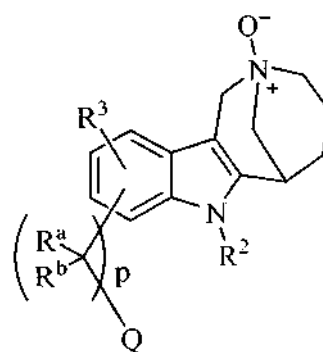
En una realización adicional, los compuestos de fórmula (III-b) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-b-1), (III-b-2), (III-b-3), (III-b-4), (III-b-5), (III-b-6), (III-b-7), (III-b-8), (III-b-9), o (III-b-10).



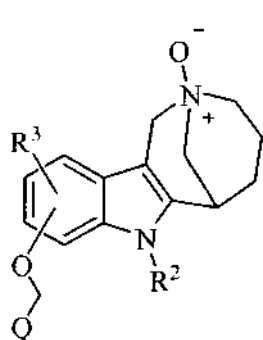
(III-b-1)



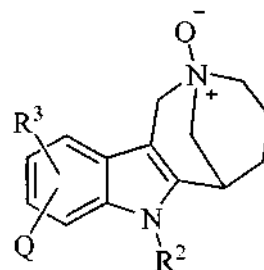
(III-b-2)



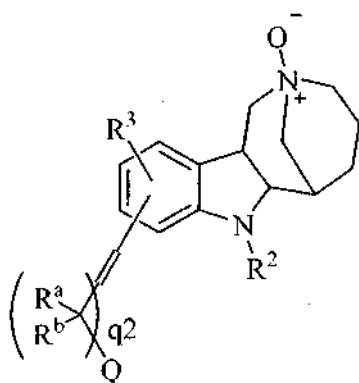
(III-b-3)



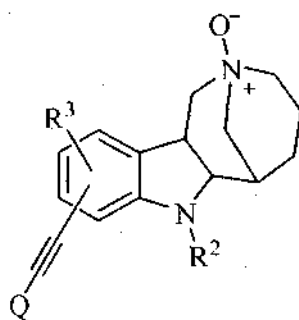
(III-b-4)



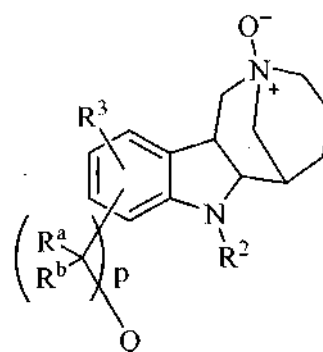
(III-b-5)



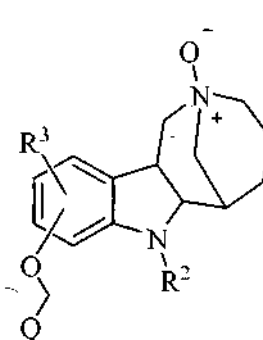
(III-b-6)



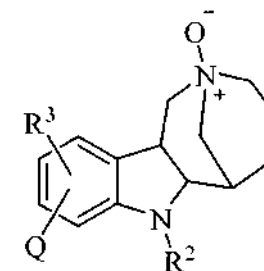
(III-b-7)



(III-b-8)

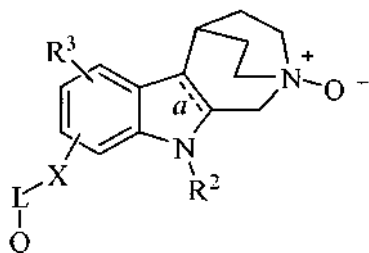


(III-b-9)



(III-b-10)

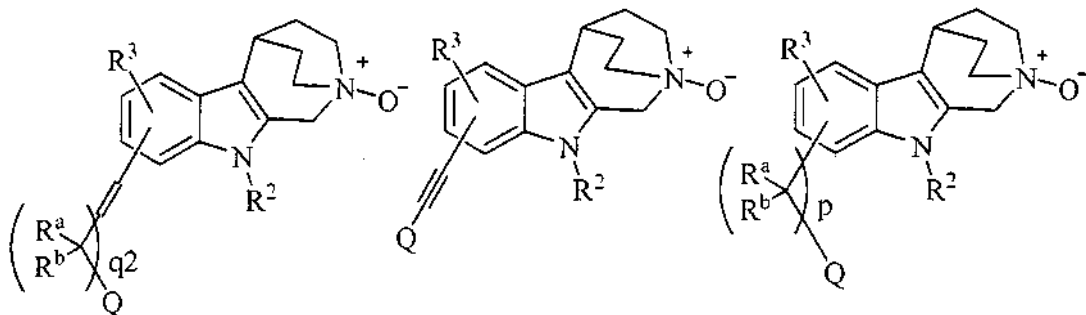
En otra realización, los compuestos de fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-a).



(IV-a)

5

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (IV-a) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-a-1), (IV-a-2), (IV-a-3), (IV-a-4), (IV-a-5), (IV-a-6), (IV-a-7), (IV-a-8), (IV-a-9), o (IV-a-10).

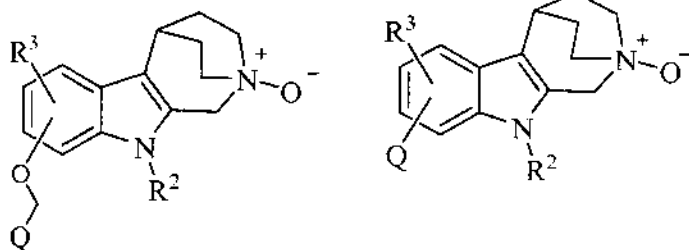


(IV-a-1)

(IV-a-2)

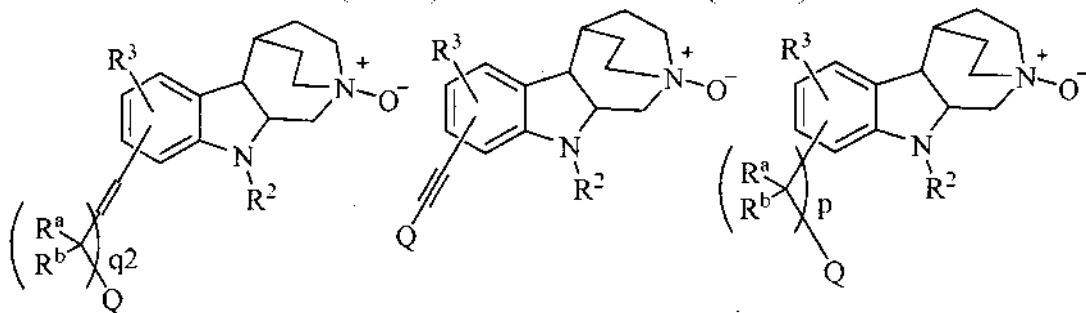
(IV-a-3)

10



(IV-a-4)

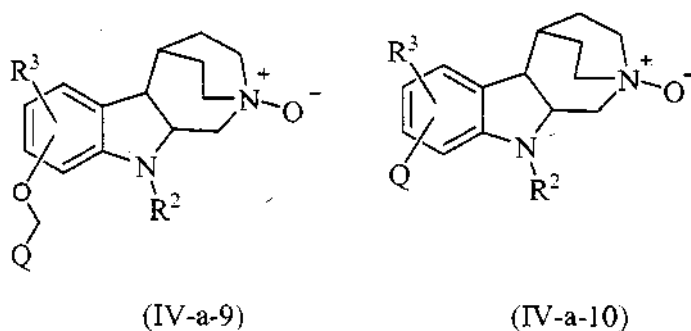
(IV-a-5)



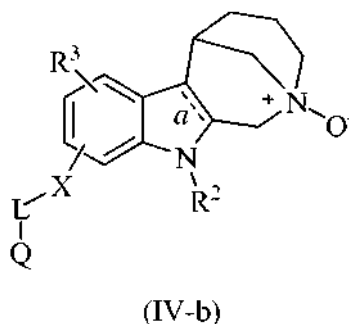
(IV-a-6)

(IV-a-7)

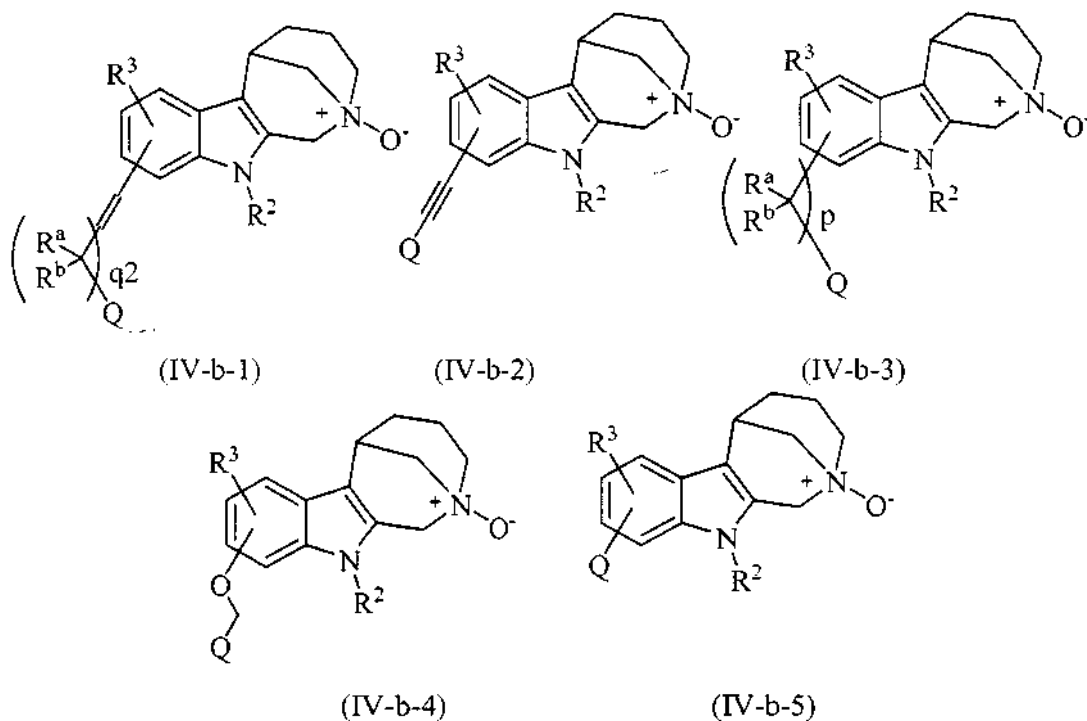
(IV-a-8)

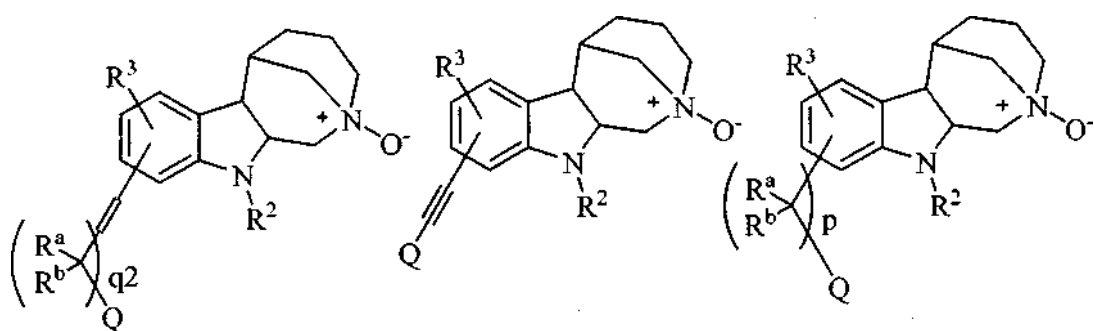


En otra realización, los compuestos de fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-b).



En una realización adicional, los compuestos de fórmula (IV-b) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-b-1), (IV-b-2), (W-b-3), (IV-b-4), (IV-b-5), (IV-b-6), (IV-b-7), (IV-b-8), (IV-b-9), o (IV-b-10).

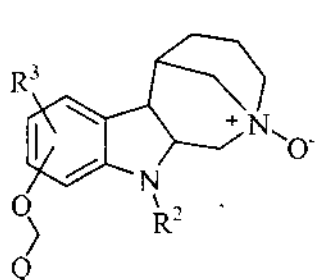




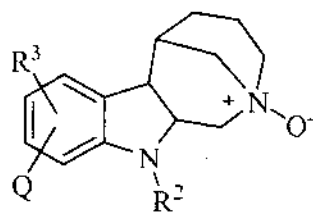
(IV-b-6)

(IV-b-7)

(IV-b-8)



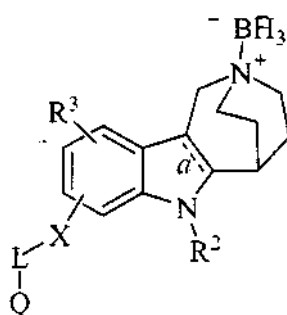
(IV-b-9)



(IV-b-10)

En otra realización, los compuestos de fórmula (III) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-c).

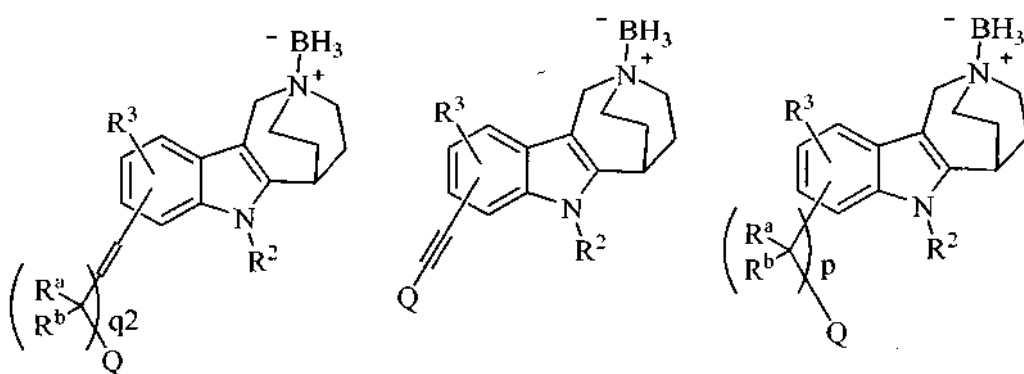
5



(III-c)

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (III-c) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-c-1), (III-c-2), (III-c-3), (III-c-4), (III-c-5), (III-c-6), (III-c-7), (III-c-8), (III-c-9), o (III-c-10).

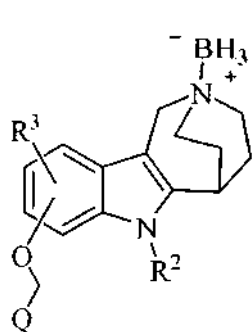
10



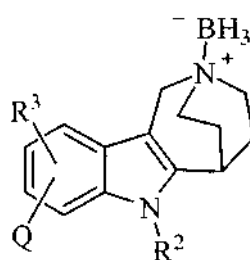
(III-c-1)

(III-c-2)

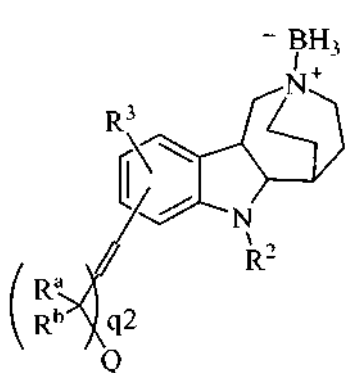
(III-c-3)



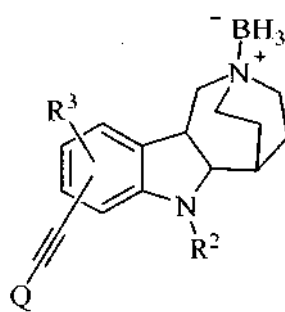
(III-c-4)



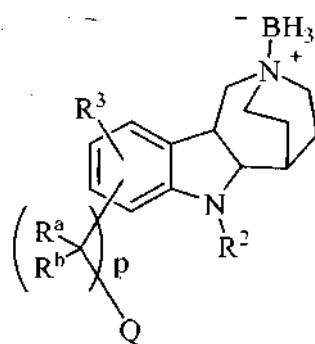
(III-c-5)



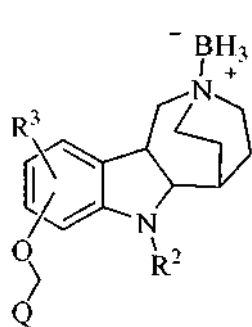
(III-c-6)



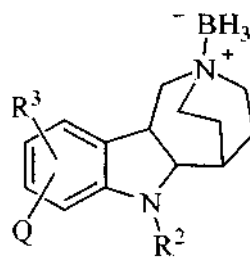
(III-c-7)



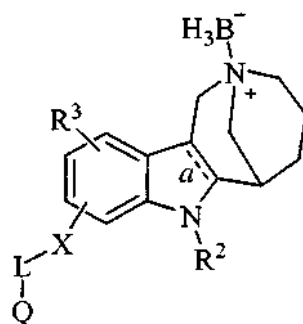
(III-c-8)



(III-c-9)

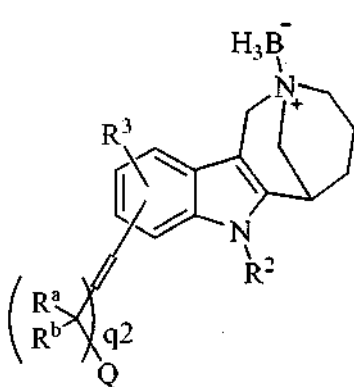


(III-c-10)

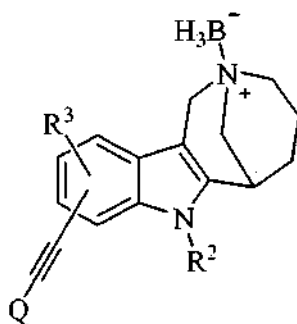


(III-d)

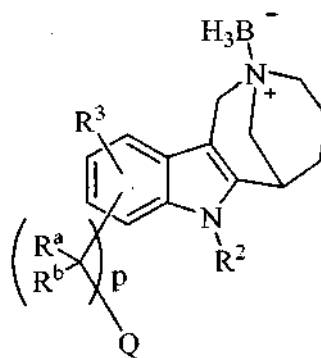
5 En otra realización, los compuestos de fórmula (III) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-d).



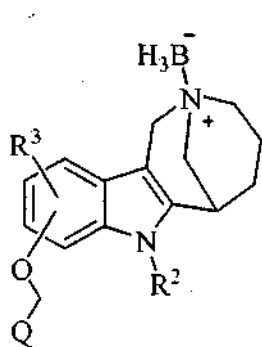
(III-d-1)



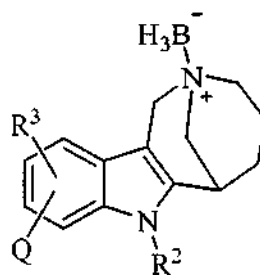
(III-d-2)



(III-d-3)

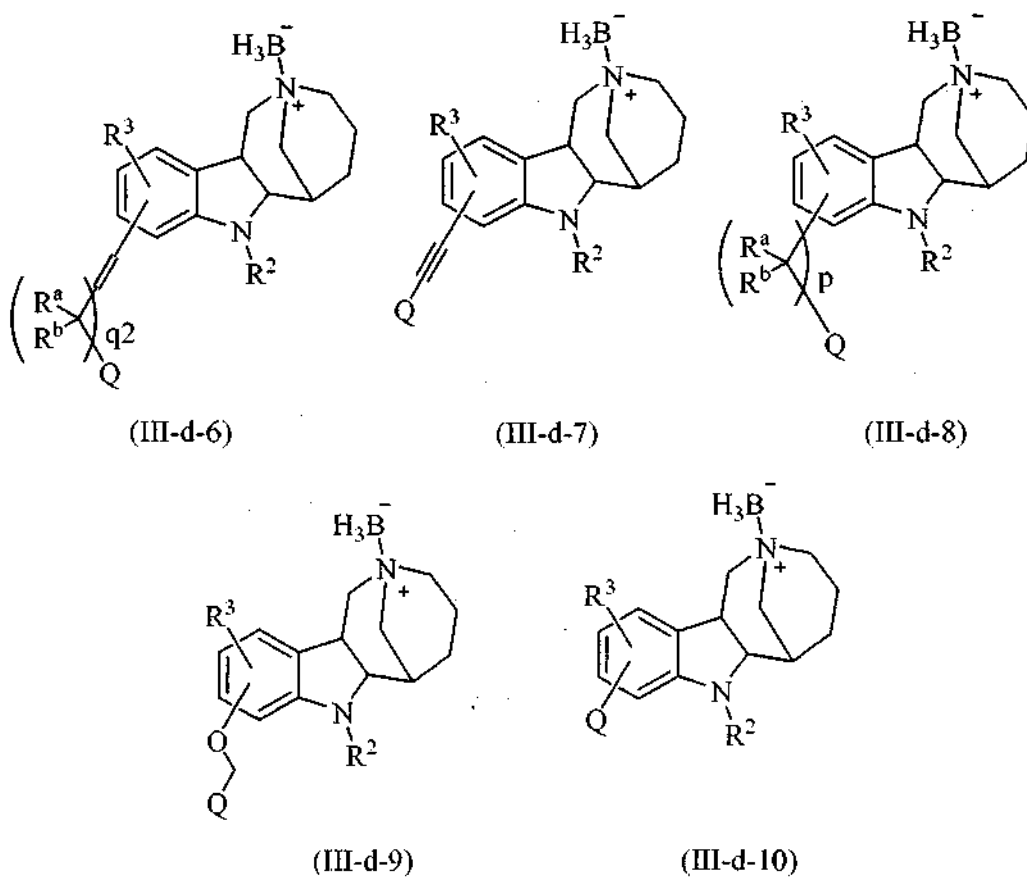


(III-d-4)

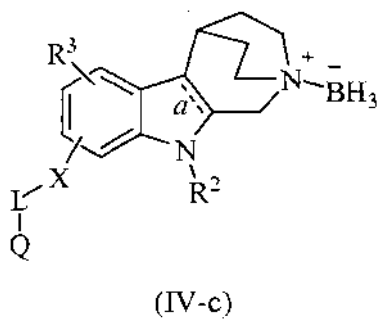


(III-d-5)

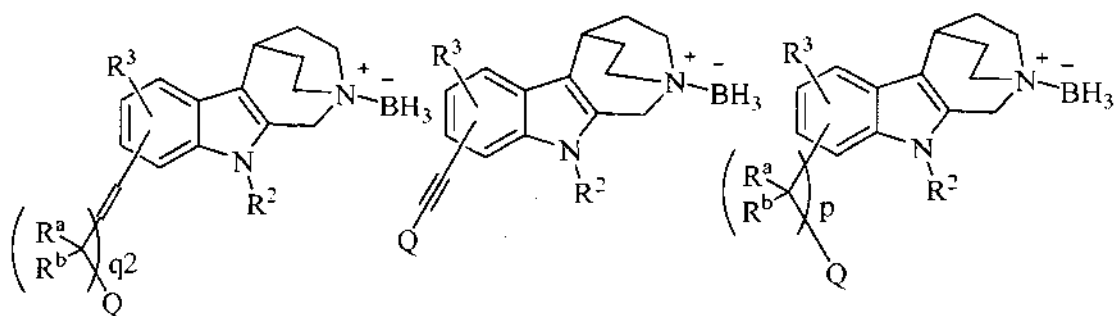
10 En una realización adicional, los compuestos de fórmula (III-d) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (III-d-2), (III-d-3), (III-d-4), (III-d-5), (III-d-6), (III-d-7), (III-d-8), (III-d-9), o (III-d-10)



- 5 En otra realización, los compuestos de fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-c).



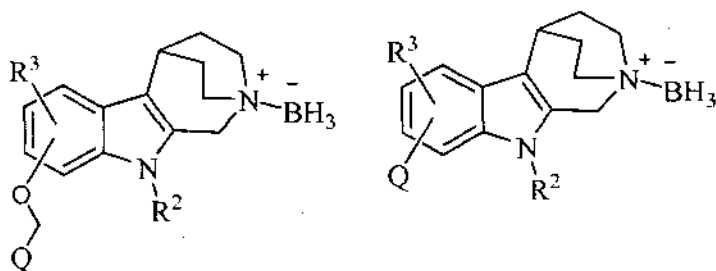
- 10 En una realización adicional, los compuestos de fórmula (IV-c) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-c-1), (IV-c-2), (IV-c-3), (IV-c-4), (IV-c-5), (IV-c-6), (IV-c-7), (IV-c-8), (IV-c-9), o (IV-c-10).



(IV-c-1)

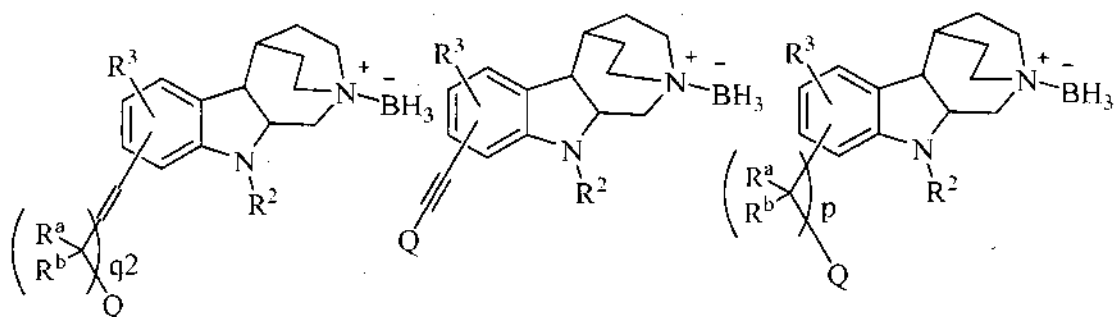
(IV-c-2)

(IV-c-3)



(IV-c-4)

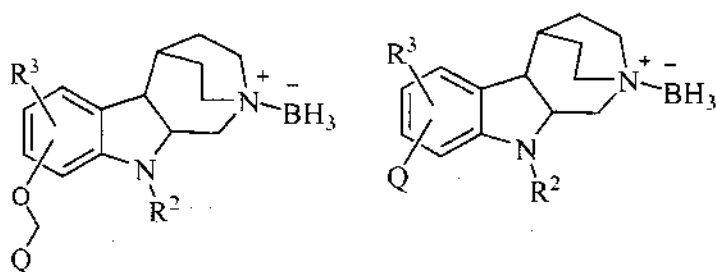
(IV-c-5)



(IV-c-6)

(IV-c-7)

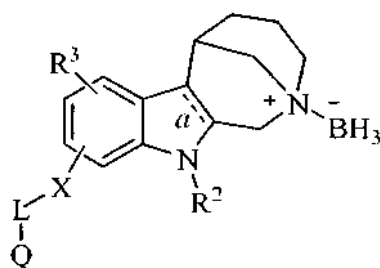
(IV-c-8)



(IV-c-9)

(IV-c-10)

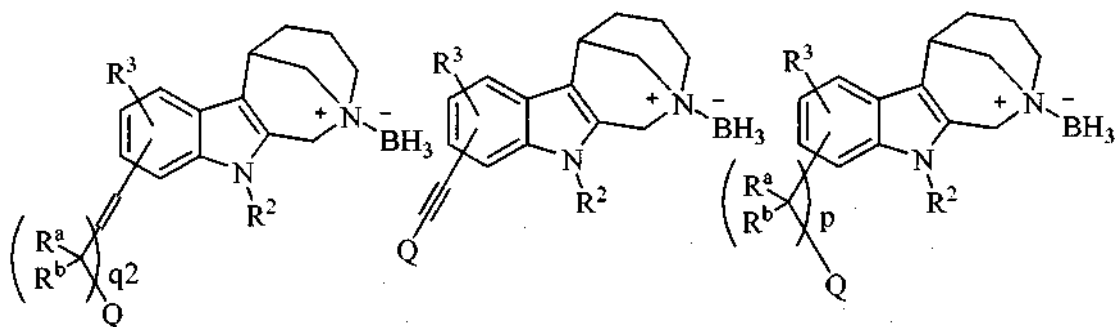
En otra realización, los compuestos de fórmula (IV) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-d).



(IV-d)

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (IV-d) pueden incluir, pero no se limitan a los compuestos de fórmula (IV-d-1), (IV-d-2), (IV-d-3), (IV-d-4), (IV-d-5), (IV-d-6), (IV-d-7), (IV-d-8), (IV-d-9), o (IV-d-10).

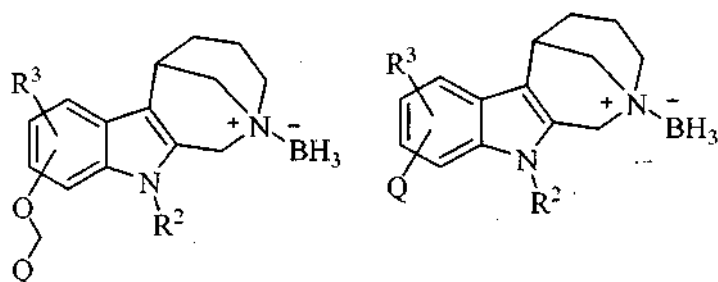
5



(IV-d-1)

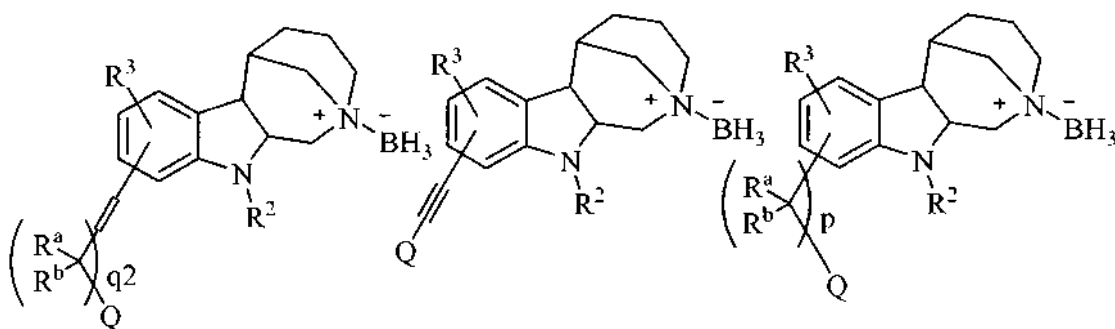
(IV-d-2)

(IV-d-3)



(IV-d-4)

(IV-d-5)

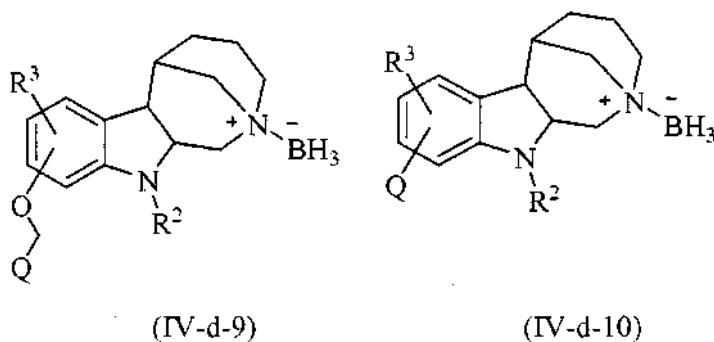


(IV-d-6)

(IV-d-7)

(IV-d-8)

10



Las realizaciones específicas de compuestos contempladas como parte de la invención incluyen, pero no se limitan a:

- 5 7-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((6-metilpiridin-3-il)etil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((E)-2-(4-clorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((1E)-5-fenilpent-1-enil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 10 7-(((E)-2-tien-3-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-((5-fenilpentil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 9-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 9-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 15 7-(((E)-2-piridin-4-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((E)-2-piridin-2-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-((piridin-3-iletinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((E)-2-(2,4-difluorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 20 7-[2-(3-fluorofenil)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 8-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 10-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((E)-2-fenilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-[4-(trifluorometoxi)fenil]etinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 25 7-((piridin-4-iletinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 8-(((6-metilpiridin-3-il)etinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 10-(((6-metilpiridin-3-il)etinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 9-fluoro-7-[(6-metilpiridin-3-il)etinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 9-fluoro-7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 30 7-((benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-quinolin-6-il-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 2-óxido de 7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((E)-2-pirimidin-5-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-(((Z)-2-pirimidin-5-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 35 7-(((Z)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 9-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-*b*]indol;
- 9-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-*b*]indol;
- 7-[(E)-2-piridin-3-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 8-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2,6-metanoazocino[4,3-*b*]indol;
- 40 (cis)-7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,5a,6,10b-hexahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-((6-metilpiridin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-((pirimidin-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-((piridin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 7-((piridin-4-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol;
- 45 7-((quinolin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol.

o

los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros donde, los centros asimétricos o quirales están presentes. Estos estereoisómeros son R o S dependiendo de la configuración de los sustituyentes que rodean el átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones como se definen en la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

La presente solicitud contempla varios estereoisómeros y sus mezclas, y estos están específicamente incluidos en el alcance de la presente solicitud. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y las mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente solicitud se

pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas por resolución, algo bien conocido de los expertos en la materia. Este métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros con un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros resultante mediante recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro procedente de la separación auxiliar o (2) directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. La presente invención contempla los diversos isómeros geométricos y sus mezclas resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se designan como de la configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan como de la configuración cis o trans.

En la presente invención, debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento pueden presentar el fenómeno de tautomería.

Por tanto, las fórmulas en los dibujos de esta memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas o estereoisoméricas. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma tautomérica o estereoisomérica, y sus mezclas, y no se limita meramente a una forma cualquiera tautomérica o estereoisomérica utilizada en la nominación de las compuestos o las fórmulas de los dibujos.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención son hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como, pero no se limitan a ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{31}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior y, de este modo, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos que incorporan isótopos de emisión de positrones son útiles en los estudios de formación de imágenes médicas y de tomografía de emisión de positrones (PET) para determinar la distribución de receptores. Los isótopos de emisión de positrones adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula (I) son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , y ^{18}F . Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos descritos en los Ejemplos acompañantes utilizando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar de un reactivo no marcado isotópicamente.

c. Datos biológicos

Para determinar la eficacia de los compuestos que tienen una fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV), estos compuestos se pueden evaluar en modelos *in vitro* de la función celular y en modelos *in vivo* de efectos precognitivos.

Las abreviaturas que se han usado en la descripciones de los datos biológicos que siguen son: DMEM para medio Eagle modificado por Dulbecco; DMSO para dimetil sulfóxido; FBS para suero de feto bovino; FITC para isotiocianato de fluoresceína; FLIPR para el lector de placas para la formación de imágenes fluorométrica; GFAP para la proteína ácida fibrilar glial; HBSS para el suero salino equilibrado de Hank; i.p. para intraperitoneal; NGF para el factor de crecimiento nervioso; PBS para la solución salina tamponada con fosfato; y TRITC para el isotiocianato de tetrametilrodamina.

(i) Efectos sobre la extensión del crecimiento de neuritas en neuronas y líneas de células neuronales:

Se pueden medir los efectos sobre las propiedades celulares tales como la extensión del crecimiento de neuritas y el número de células neuronales o de tipo neuronal, etc. usando cualquier línea de células neuronales/de neuroblastoma humanas (por ejemplo, SH-SY5Y, PC12, IMR-32, etc.) o utilizando células primarias (por ejemplo, neuronas corticales de rata). Por ejemplo, se ha notificado que dimebolina puede aumentar la extensión del crecimiento de neuritas en neuronas corticales primarias de rata, de forma comparable a lo evocado mediante el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) (Hung, D. Dimebon: A phase 3 investigational agent for Alzheimer's disease with a novel mitochondrial mechanism of action. Presentado en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer, Chicago, IL, USA, julio de 2008; artículo S4-04-05.).

Por ejemplo, se pueden llevar a cabo estudios con células PC12 sembradas en placas de 96 pocillos, tratadas o sin tratar con factor de crecimiento nervioso (100 ng/ml) durante 6 días. A continuación se añadieron los compuestos a varias concentraciones (variando desde 0,1 nM a 30 μM), y se incubaron durante 24 horas. A continuación se fijaron las células y se tiñeron con el marcador neuronal de la J-tubulina (verde), y se tiñeron los núcleos según Hoechst 33342 (azul). Se recogieron imágenes utilizando el sistema de microscopio fluorescente automático ImageXpress

Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) empleando un objetivo Nikon 10x Plan Fluor y una cámara Cool Snap HQ CCD. Se puede usar el módulo de extensión del crecimiento de neuritas en software de formación de imágenes MetaMorph para contar automáticamente el número de células de tipo neuronas, y la extensión del crecimiento de neuritas.

Además de las células PC12, se pueden usar también otros sistemas de modelos celulares. Se pueden cultivar y preparar células corticales de rata para un análisis de microscopio de alto contenido tal como se ha descrito anteriormente (Hu, M.; Schurdak, M. E.; et al. El análisis de microscopio de barrido de alto contenido de $A\beta_{1-42}$ indujo la reducción de la extensión del crecimiento de neuritas en neuronas corticales primarias de rata: Efectos neuroprotectores de los ligandos del receptor de la acetilcolina nicotínica neuronal $\alpha 7$. Brain Res. 2007, 1151, 227-235.). Brevemente, se sembraron en placas cultivos de células corticales a una densidad de 5×10^5 células/ml sobre placas de 96 pocillos revestidas de poli-D-lisina y se mantuvieron en una incubadora celular a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se llevaron a cabo experimentos utilizando cultivos de células corticales de 6-7 días de edad tratando con compuestos de ensayo. En algunos experimentos, se puede medir también el efecto de los compuestos de ensayo sobre la reversión de la toxicidad de $A\beta$ (Hu, M.; Schurdak, M. E.; et al. El análisis de microscopio de barrido de alto contenido de la reducción de la extensión del crecimiento de neuritas inducido por $A\beta_{1-42}$ en neuronas corticales primarias de rata: Neuroprotective effects of $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligands. Brain Res. 2007, 1151, 227-235.). Para la evaluación de los efectos neuroprotectores, se pretrataron en primer lugar las células con los compuestos de ensayo durante aproximadamente 5 horas. A continuación se sustituyó el medio que contenía aproximadamente 5 μ M del péptido $A\beta_{1-42}$ preparado de forma reciente en ausencia o presencia de los compuestos de ensayo durante 3 días. El grupo no tratado contiene el mismo porcentaje de vehículo (DMSO) que en los grupos de tratamiento. Se fijaron las células con aproximadamente un 4 % de paraformaldehído que contenía Hoechst 33342 al 0,5 % durante aproximadamente 15 minutos, seguido por tres lavados utilizando PBS (pH 7,4) y se bloquearon con suero de burro al 10 % en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se incubaron las células durante la noche a aproximadamente 4 °C con anticuerpo monoclonal dirigido contra tubulina de ratón (1:100) para la tinción de las neuronas y anticuerpo dirigido contra GFAP de conejo (1:1000) para la tinción de la glía. Al día siguiente, se incubaron las células con anticuerpos dirigidos contra anticuerpos de ratón marcados con FITC y anticuerpos dirigidos contra anticuerpos de conejo marcados con TRITC (1:1000) durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. Tras la fijación y la tinción de las células, se recogieron imágenes de los núcleos (filtros de excitación a 360/400 nm y emisión a 465/300 nm), neuronas (filtros de excitación a 475/350 nm y filtros de emisión a 535/400 nm) y células gliales (filtros de excitación a 535 nm y de emisión a 610 nm) utilizando el sistema de microscopio fluorescente automático ImageExpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) empleando un objetivo Nikon 10x Plan Fluor y una cámara Cool Snap HQ CCD. Se puede usar el módulo de extensión del crecimiento de neuritas del software de formación de imágenes MetaMorph para contar automáticamente el número total de células, el número de células neuronales, y la extensión del crecimiento de neuritas.

La exposición a $A\beta_{1-42}$ dio como resultado la reducción de la extensión del crecimiento de neuritas en células corticales postnatales (P0) primarias. El factor de crecimiento de neuritas observado para las células no tratadas se ajusta a un 100 % de respuesta. El tratamiento de células con compuestos antes y simultáneamente con $A\beta_{1-42}$ proporciona un efecto neuroprotector de la extensión del crecimiento mantenido o potenciado con respecto a las células sin tratar.

La Tabla 1 muestra la respuesta máxima a la concentración del compuesto de ensayo señalado de hasta 300 nM de dimebolina.

Tabla 1. Ensayo de extensión del crecimiento de neuritas

Ejemplo	Efecto máximo (del % de dimebolina 300 nM) a una concentración (nM)	% de efecto de atenuación de 5 μ M $A\beta_{1-42}$
1	106 % a 3000 nM	34
3	115 % a 3000 nM	43
8	121 % a 300 nM	49
27	109 % a 300 nM	38

(ii) Los efectos sobre $A\beta_{142}$ indujeron la fosforilación de tau en células PC12

Se puede evaluar el efecto del(de los) compuesto(s) de ensayo sobre $A\beta_{1-42}$ que inducen la fosforilación de tau en una línea de células tal como PC 12 tal como se ha descrito anteriormente (Hu, M.; Waring, J. F.; et al. Role of GSK-3 β activation and $\alpha 7$ nAChRs in $A\beta_{1-42}$ -induced tau phosphorylation in PC12 cells. J. Neurochem. 2008, 106(3), 1371-1377.). Brevemente, Se sembraron células PC12 en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina, se cultivaron en medio F12K de Ham suplementado con suero de caballo al 15 %, FBS al 2,5 %, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina a 37 °C con 5 % de CO₂ y se diferenciaron con 100 ng/ml de NGF durante aproximadamente 6 días. Las células se pretrataron con los compuestos de ensayo durante 30 minutos a aproximadamente 37 °C. A continuación se sustituyó el medio con el que contenía $A\beta_{1-42}$ preparado de forma reciente o el péptido control en ausencia o presencia de los compuestos de ensayo y se incubaron las células a 37 °C durante 24 horas. Se fijaron las células con formaldehído al 3,7 % en PBS (pH 7,4) durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente seguido por permeabilización mediante tres lavados con Triton-X 100 al 0,1 % en PBS. Las

células fijadas se incubaron con tampón de bloqueo durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente seguido por incubación durante la noche con anticuerpos AT8 primarios (para determinar las tau fosforilada), anticuerpo dirigido contra tau humana (para Tau total), o anticuerpo dirigido contra GSK-3 β . Al día siguiente, las células se lavaron 3 veces con Tween-20 al 0,1 % en PBS, a continuación se incubaron con anticuerpos IRDye® 800CW dirigidos contra IgG de ratón (1:100) durante 1 hora a temperatura ambiente para la detección de tau fosforilada (p-tau) o GSK-3U, o con anticuerpos Alexa Fluor® 680 contra IgG de conejo (1:100) para la detección de tau total (t-tau). A continuación las células se lavaron tres veces, y se visualizaron simultáneamente las señales diana usando el escáner de formación de imágenes infrarrojas Odyssey con el fluoróforo a 680 nm emitiendo una imagen de color rojo y el fluoróforo a 800 nm emitiendo una imagen de color verde. Las intensidades de fluorescencia integradas se calcularon y analizaron usando el software de aplicación del sistema de formación de imágenes infrarrojas Odyssey versión 1.2.15 (Li-Cor Biosciences (Lincoln, NB). Los niveles de p-tau y t-tau se presentan normalmente como la relación p-tau/t-tau (Hu, M.; Waring, J. F.; et al. Role of GSK-3 β activation and α 7 nAChRs in A β ₁₋₄₂-induced tau phosphorylation in PC12 cells. J. Neurochem. 2008, 106(3), 1371-1377.).

(iii) Efectos sobre la función mitocondrial

El método implica también un ensayo de alto rendimiento en condiciones de privación de suero que implica cribar células neuronales para detectar compuestos que aumentan o preservan el potencial de la membrana mitocondrial. Se puede encontrar que dichos compuestos ayudan a rescatar células del agotamiento de energía que se produce en algunos estados neurodegenerativos. La apoptosis mediada por mitocondrias se produce en respuesta a un amplio intervalo de estímulos apoptóticos que incluyen p53, c-myc, daño al ADN, prooxidantes, agentes quimioterapéuticos, privación de suero y activación del receptor de muerte (Lin C-H., Lu Y-Z., Cheng, F-C., Chu L-F. y Hsueh C-M. (2005) Bax-regulated mitochondrial-mediated apoptosis is responsible for the in vitro ischemia induced neuronal cell death of Sprague Dawley rat. (Neuroscience Letter 387:22-27).

La privación de suero durante 16-18 horas inicia las etapas tempranas de la apoptosis (Chavier D, Lecoeur H, Langonne A, Borgne-Sanchez A, Mariani J., Martinou J-C, Rebouillat D y Jacotot E. Upstream control of apoptosis by caspase-2 in serum-deprived neurons. Apoptosis 10:1243-1259, 2005) e induce estrés en una célula antes de proceder definitivamente a la muerte celular. La mitocondria tiene un papel crítico en la célula para la supervivencia o la muerte debido a su regulación sobre el metabolismo de energía así como la apoptosis (Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC y Springer JE. Mitochondrial Permeability Transition in CNS Trauma: Cause or Effect of Neuronal Cell Death. J Neuroscience Res 2005, 79:231-239). Uno de los primeros acontecimientos principales que se producen en la apoptosis es la rotura de las membranas de la mitocondria para liberar el citocromo c, activar las caspasas, cambiar el transporte de electrones y producir una disminución en el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$). Un cambio en $\Delta\Psi_m$ sirve por tanto como una medida de la función mitocondrial y un indicador de la muerte celular.

Por tanto, este inductor del estrés, con privación de suero, combinado con cambios en la vigilancia en el potencial de membrana mitocondrial en un formato de 96 pocillos, permite el establecimiento de un cribado de alto rendimiento eficaz (HTS) destinado a evaluar la capacidad de los compuestos para aumentar el potencial de membrana mitocondrial en presencia de estrés y preservar la salud de la célula. Se proporcionan a continuación procedimientos ilustrativos para llevar a cabo dicho ensayo de alto rendimiento.

Cultivo de tejidos: Células SK-N-SH de neuroblastoma humano obtenidas de la American Type Culture Collection (Rockville, MD) se mantuvieron en la fase log de crecimiento en medio esencial mínimo (MEM), suero de feto de ternera inactivado térmicamente al 10 % y 100 unidades/ml de antibiótico-antimicótico (AA). Las células se cultivaron y se mantuvieron en una incubadora humidificada a 37 °C en CO₂ al 5 % y aire al 95 %. Se tripsinizaron las células (0,25 %) y se subcultivaron cada 3 días y se usaron a partir de 15-18 pases. Se obtuvieron todos los suministros de cultivos celulares de Invitrogen (Carlsbad, CA).

Ensayo de potencial de membrana mitocondrial JC-1 (MMP)/privación del suero. Se sembraron en placas células SK-N-SH 2-3 días por adelantado a una concentración de 50.000 células/pocillo sobre placas de 96 pocillos de paredes negras revestidas de colágeno (Becton-Dickinson, Bedford, MA) en un volumen total de 200 μ l. En el día del tratamiento experimental, se aspiró el medio que contenía el suero de cada pocillo y se enjuagó con MEM/AA al 1 % sin suero. A continuación se incubaron las células durante la noche en 100 ml de MEM/ AA al 1 % (sin suero), con y sin dimebolina o novedosas entidades químicas durante la noche durante ~18 horas. Al día siguiente, Se diluyó colorante JC-1 (5,5',6,6'-tetracloro-1,1',3,3'-tetraetilbencimidazolcarbocianuro) 1:10 en medio MEM media de acuerdo con el Kit de Ensayo del Potencial de Membrana Mitocondrial JC-1: (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI) y a continuación se añadieron a cada pocillo 10 μ l de la disolución de colorante JC-1. Se centrifugaron las placas durante 5 minutos a 400xg a temperatura ambiente seguido por incubación durante 40 minutos a 37 °C. Se lavaron las placas dos veces con 200 μ l del tampón de ensayo proporcionado seguido por una adición de 100 μ l de tampón de ensayo a cada pocillo. Se leyeron las placas con una excitación y una emisión de 560 nm y 595 nm para la fluorescencia en rojo y con una excitación y una emisión de 495 nm y 535 nm para la fluorescencia en verde para determinar el valor JC-1 final tomando la relación de fluorescencia de verde a rojo. Este ensayo se basa en el cambio en el potencial de membrana mitocondrial (MMP) usando este colorante catiónico lipófilo, JC-1, vigilando los cambios en la relación de fluorescencia del rojo al verde a medida que se despolariza MMP. Este cambio en MMP refleja lo sana que esta la célula saludable, las células viables tienen una relación JC-1 alta y MMP alto mientras que las células apoptóticas no

sanas, tienen una relación JC-1 baja o una MMP baja.

Para determinar la capacidad de los compuestos de revertir el estrés debido a la privación del suero y aumentar la relación JC-1, el porcentaje de intensidad máxima en la relación JC-1 se normalizó hasta el inducido por el valor máximo correspondiente a la dimebolina 10 mM y se representó gráficamente frente a la concentración del compuesto para calcular los valores de la CE_{50} y para controlar la variabilidad placa a placa. Se analizaron los datos de concentración-respuesta utilizando GraphPad Prism (San Diego, CA); los valores de la CE_{50} se derivaron de un único ajuste de la curva a los datos promedio de $n=2-3$, por duplicado. Los datos seleccionados se muestran en la Tabla 2.

Se disolvieron todos los compuestos en dimetil sulfoxido en disoluciones madre a 10 mM y se ensayaron a una concentración en la que los niveles de dimetil sulfoxido nunca excedieran del 1 %.

Tabla 2. Ensayo de potencial de membrana mitocondrial JC-1 (MMP)

Ejemplo	CE_{50} (μ M)	JC-1 max %	Ejemplo	CE_{50} (μ M)	JC-1 max %
1	6,02	139	22	8,66	185
2	5,22	170	23	7,27	140
3	4,36	188	24	5,38	156
4	4,09	123	25	3,42	127
5	5,27	58	26	9,81	494
6	6,62	67	27	6,39	133
7	1,43	62	28	>30	50
8	4,05	162	29	5,33	54
9	3,94	110	30	>30	29
10	4,74	84	31	7,75	120
11	6,73	171	32	3,64	199
12	3,56	192	33	6,01	197
13	5,17	142	34	6,30	109
14	>30	39	35	7,28	213
15	>30	44	36	6,89	196
16	>30	49	37	8,66	179
17	15,12	5,33	38	10,5	76
18	3,10	173	39	10,3	113
19	3,52	64	40	8,99	92
20	>30	47	41	3,68	171
21	3,69	104			

(iv) Modelos in vivo de los efectos procognitivos

Se puede utilizar una gama de modelos animales relativos a diversos dominios cognitivos para evaluar los efectos procognitivos de los compuestos. Se proporcionan ejemplos de estos modelos en Bitner et al., (Bitner, R. S.; Bunnelle, W. H.; et al. Broad- spectrum efficacy across cognitive domains by $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonism correlates with activation of ERK1/2 and CREB phosphorylation pathways. J. Neurosci. 2007, 27(39), 10578-10587.). Se pueden utilizar también diversos modelos de animales transgénicos que son relevantes de enfermedades neurodegenerativas de interés para evaluar los efectos de los compuestos de ensayo (Goetz, J.; Ittner, L. M. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Nat. Rev. Neurosci. 2008, 9(7), 532-544.).

Inhibitory Avoidance in Mouse: La tarea de evitación de la inhibición implica el uso de una equipo bicompartimental en etapas (Ugo Basile, Collegeville, PA) que mide la capacidad del animal de recordar un estímulo nocivo breve (golpe en la pata), y se considera una medida de aprendizaje del ensayo, y de consolidación de la memoria. Brevemente, 30 minutos después de la dosificación, se colocaron los ratones en un compartimento iluminado del aparato en el que se registró la latencia para entrar en el compartimento oscuro preferido. La entrada en un compartimento oscuro da como resultado inmediato la administración de un golpe en la pata leve (0,2 mA, con una duración de 1 segundo). Se llevó a cabo el ensayo de retención 24 horas después con el animal colocado de nuevo en el compartimento luminoso en el que se midió su latencia para volver a entrar en el lado oscuro del aparato (sin choque). El aumento de la latencia de retención se consideró como un índice de consolidación de la memoria (Bitner, R. S.; Bunnelle, W. H.; et al. Broad-spectrum efficacy across cognitive domains by $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonism correlates with activation of ERK1/2 and CREB phosphorylation pathways. J. Neurosci. 2007, 27(39), 10578-10587.). Tal como se muestra en la Figura 1, la latencia para volver a entrar al lado oscuro (lado de castigo) aumentó significativamente 24 horas después de la exposición inicial con el Ejemplo 1 a las dosis de 0,001, 0,01, 0,1, y 1,0 mg/kg i.p. Análogamente, como se muestra en la Figura 2, la latencia para volver a entrar al lado oscuro (lado de castigo) aumentó significativamente 24 horas después de la exposición inicial con el Ejemplo 3 a las dosis de 0,001, 0,01, 0,1, y 1,0 mg/kg i.p. Se determinó en primer lugar la significancia estadística usando el análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis determinándose la significancia post-hoc utilizando los tests de la t de Mann Whitney. (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ frente al control)

Reconocimiento social en ratas: El test de reconocimiento social mide la memoria a corto plazo sobre la base de

señales olfativas, y depende del hipocampo. Se dejó interactuar ratas adultas (350-450 g) con ratas jóvenes (60-80 g) durante un ensayo de interacción de 5 minutos (T1) donde los adultos presentaron comportamientos que incluían seguimiento cercano, aseo y/u olfateo de los jóvenes durante un máximo de 40-50 % de la duración del ensayo. Se retiraron a continuación las ratas jóvenes y se administraron a las ratas adultas inmediatamente varias dosis del compuesto de ensayo. Se llevó a cabo un segundo ensayo de reconocimiento de 5 minutos (T2) 120 minutos después en el que se vigiló de nuevo el comportamiento interactivo de la rata adulta. Si la memoria de reconocimiento se pierde durante el intervalo de 120 minutos entre ensayos, el comportamiento interactivo debería ser similar durante los dos ensayos; sin embargo, si se conserva la memoria, la relación de reconocimiento (T2:T1) declinaría, es decir, la disminución en la relación T2:T1 se considera un índice de memoria de reconocimiento a corto plazo (Bitner, R. S.; Bunnelle, W. H.; et al. Broad- spectrum efficacy across cognitive domains by $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonism correlates with activation of ERK1/2 and CREB phosphorylation pathways. *J. Neurosci.* 2007, 27(39), 10578-10587. Timmermann, D. B.; Groenlien, J. H.; et al. An allosteric modulator of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor possessing cognition-enhancing properties in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 323(1), 294-307.). Tal como se muestra en la Figura 3, la relación de reconocimiento (T2:T1) declinó significativamente tras dosificar intraperitonealmente con el Ejemplo 1 a 0,01, 0,1 y 1,0 mg/kg. Se determinó la significancia estadística usando un ANOVA monolateral con significancia post-hoc determinado usando la comparación múltiple de Dunnett (*p < 0,05; **p < 0,01 frente al control).

Valoración retrasada de correspondencia con la muestra (DMTS): Se pueden llevar a cabo estudios en macacos a los que se entrenó inicialmente en el procedimiento DMTS (Buccafusco, J. J.; Terry, A. V.; et al. Profile of nicotinic acetylcholine receptor agonists ABT-594 and A-582941, with differential subtype selectivity, on delayed matching accuracy by young monkeys. *Biochem. Pharmacol.* 2007, 74(8), 1202-1211.). Usando un cribado sensible al tacto en los animales enjaulados, el inicio del ensayo consiste en la presentación de uno de los tres estímulos coloreados (rectángulos rojo, azul, o amarillo) que permanecen a la vista (estímulos de muestra) hasta que los toca el sujeto. Tras un intervalo de retraso, se presentaron dos rectángulos de elección, siendo uno el estímulo de muestra anterior, en el que el toque de elección correcta (correspondencia) para los estímulos de muestra se refuerza con golpes. Para el ensayo DMTS normalizado, la duración de cada intervalo de retraso se ajustó para cada sujeto hasta que se aproximaron tres niveles de precisión del comportamiento: retraso cero (85-100 % de ensayos tuvieron una respuesta correcta); intervalo de retraso corto (75-84 % de respuestas correctas); intervalo de retraso medio (65-74 % de respuestas correctas); intervalo de retraso largo (55-64 % de respuestas correctas). La versión de valoración de la tarea DMTS usada en los presentes estudios requiere que los animales lleven a cabo una sesión de 96 ensayos que comienza con un intervalo de retraso de 0 s. Si el ensayo se respondió correctamente, se presentó un intervalo de retraso de 1 segundo durante el siguiente ensayo presentado. Se mantuvo la progresión en incrementos de 1 segundo hasta que el sujeto realiza una correspondencia incorrecta. El intervalo de retraso para el ensayo después de una correspondencia incorrecta disminuyó siempre en 1 segundo. Tras una correspondencia incorrecta, si el siguiente ensayo se responde correctamente, entonces el ensayo posterior presentó un intervalo de retraso de 1 segundo más largo de duración. Las variables dependientes incluyen el % de ensayos a los que se respondió correctamente, el número de ensayos para alcanzar el intervalo de retraso máximo alcanzado, y el intervalo de retraso máximo y promedio alcanzado (en segundos). Se administraron los compuestos antes del ensayo DMTS.

(v) *Determinación del efecto antalgésico frente al modelo de Chung de dolor neuropático*

Se prepararon los animales para el ensayo, mediante el uso de un procedimiento quirúrgico que induce el dolor neuropático en una pata. Se adquirieron ratas Sprague Dawley machos de Charles River (Portage, MI). Antes de la cirugía, los animales se alojaron en grupos y se mantuvieron en un ambiente a temperatura regulada. Tras la cirugía de ligadura de nervios, los animales se alojaron en grupos, y tuvieron acceso al alimento y al agua a voluntad.

Los nervios espinales L5 y L6 de las ratas anestesiadas se ligaron estrechamente de la manera descrita anteriormente (véase Kim y Chung, Pain (1992) vol. 50 pp. 355-363). Se realizó una incisión en la porción dorsal de la cadera y se diseccionó en romo el músculo para revelar los procesos espinales. Se eliminó el proceso transversal de L6, y los nervios espinales L5 y L6 del lado izquierdo se ligaron estrechamente con sutura de seda torcida 5.0. Se limpió la herida, la membrana se cosió con sutura Vicril soluble 4.0 y la piel se cerró con grapas para heridas. La pata afectada por el procedimiento quirúrgico (la pata izquierda) desarrolla una respuesta alodínica, una hipersensibilidad a estímulos mecánicos y otros estímulos; se evaluó el dolor neuropático como un aumento de sensibilidad en la pata alodínica tratada quirúrgicamente (izquierda) en comparación con la pata del control en el lado derecho, y se midió comparando la respuesta de la pata alodínica (lado izquierdo) con la respuesta de la pata del control del lado derecho sin afectar.

Para la evaluación del dolor neuropático, se evaluó la alodinia mecánica en la pata afectada de los animales que habían experimentado ligadura en el nervio espinal utilizando el ensayo con los filamentos de Frey. tal como se ha descrito anteriormente por S.R. Chaplan, et al. ("Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw" *J. Neurosci. Meth.* (1994) vol. 53 pp. 55-63), dos semanas después de la cirugía, se aclimataron las ratas a la jaula de ensayo construida de plexiglass con un suelo de malla de alambre que permitió el acceso a la superficie plantar de las patas traseras de los animales. Usando un método de ascendente (Dixon, *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1980) vol. 20, pp. 441-462; Chaplan et al. "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw" *J. Neuroscience Methods* (1994) vol. 53 pp. 55-63), filamentos de von Frey de rigidez creciente se aplicaron a la superficie plantar de las patas

traseras y se observó la respuesta de retirada de los animales; para la pata afectada quirúrgicamente con el dolor neuropático (la pata del lado izquierdo), el nivel del valor inicial de la alodinia tenía un umbral de retirada de < 4 g de presión. Por comparación, para la pata del control sin alodinia (en este caso la pata del lado derecho), la presión de retirada típica es de alrededor de 15 g. Los compuestos representativos de la invención, administrados intraperitonealmente 30 minutos antes del ensayo, pueden reducir los síntomas del dolor neuropático e inducir un aumento dependiente de la dosis en el umbral de retirada para la extremidad alodínica (lado izquierdo), hasta un efecto máximo de 15 g. La eficacia del compuesto para reducir el dolor neuropático a diferentes dosis se determinó comparando la respuesta en la pata afectada por cirugía frente a la respuesta en la pata del control. Esto se expresó como el MPE (efecto potencial máximo).

(vi) Determinación del efecto analgésico frente al modelo de Bennet de dolor neuropático

Se prepararon los animales para el ensayo, mediante el uso de un procedimiento quirúrgico que induce el dolor neuropático en una pata. Se siguieron las directrices de la IACUC para la cirugía de supervivencia de roedores. Todos los procedimientos quirúrgicos se llevaron a cabo en una estación quirúrgica despejada limpia. El área se limpió con una disolución de etanol al 70 % antes y después del uso. Todos los instrumentos se esterilizaron tanto mediante autoclave como mediante esterilizante químico (tal como glutaraldehído al 2 % > 10 h). Los cirujanos usaron guantes estériles (para el procedimiento inicial), batas de laboratorio limpias o ropa de quirófano, una redcilla o gorro, y una mascarilla semifacial (cuando no se trabaja con una campana). Los cirujanos se lavaron intensamente las manos antes de ponerse los guantes estériles. Los guantes se desinfectaron entre animales por limpieza con yodo povidona, clorohexidina o alcohol del 70 % durante al menos 30 segundos. Si se llevan a cabo múltiples cirugías, los instrumentos se limpiaron y esterilizaron entre procedimientos con perlas de vidrio caliente (> 10 segundos). Para evitar las quemaduras térmicas o clínicas, los instrumentos se enfriaron enjuagando en solución salina estéril antes del uso.

Se utilizaron ratas Sprague Dawley, de 175-200g para las cirugías. Para minimizar la deshidratación postoperatoria/mantener el volumen de sangre durante la cirugía, se administró una solución salina o solución de Ringer con lactato calentada a 10-15 ml/kg por vía subcutánea inmediatamente antes o después de la cirugía. Esto facilita mejor la función renal y presumiblemente la excreción del producto de la anestesia con posterioridad a la cirugía. Para todos los procedimientos quirúrgicos, se indujo la anestesia con isoflurano al 4-5 %. Se puede mantener la anestesia durante la cirugía con isoflurano al 1-3 %. Tras la inducción, el sitio quirúrgico se afeitó cuidadosamente y el área expuesta se preparó asépticamente con una disolución de lavado de yodo-povidona y etanol al 70 % 2-3 veces.

La lesión de constricción crónica (CCI), un modelo de dolor neuropático, se produjo siguiendo el método de Bennett y Xie (Bennett, H. G., et al. Pain, 1988, 33, 87-107). Tras la esterilización del sitio y después que se completaron los procedimientos anestésicos reseñados anteriormente, se realizó una incisión de 1,5 cm al nivel de la mitad del muslo para el bíceps femoral y la superficie del glúteo (lado derecho), que se separaron a continuación mediante disección roma. Se expuso el nervio ciático común, se aisló, y se suturó de manera laxa mediante suturas intestinales crónicas 5-0 con una separación de < 1 mm entre cada una. El sitio quirúrgico se suturó en capas - el músculo se suturó en suturas absorbibles 6.0, y la piel se suturó con grapas para heridas. Se dejó que los animales se recuperaran en una placa manguante y se devolvieron a sus jaulas con total deambulación. Los animales no se utilizaron para ensayo hasta al menos 10 días después de la cirugía.

Para medir la sensibilidad mecánica, se midió la alodinia táctil usando filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, Wood Dale, IL) tal como se describe por Chaplan et al. (Chaplan S., et al. J of Neuroscience Methods 1994, 53, 55-63). Las resistencias de los filamentos usados son: 0,4, 0,6, 1,0, 2, 4, 6, 8, y 15 g. Se colocaron las ratas en recipientes de plástico individuales invertidos (20 x 12,5 x 20 cm) sobre la parte superior de una malla de alambre suspendida, y se aclimataron a las cámaras de ensayo durante al menos 20 minutos. Los filamentos se aplicaron perpendiculares a la superficie media plantar de la pata con suficiente fuerza para producir un ligero pandeo y mantenerse en su lugar durante 6-8 segundos. Las respuestas positivas incluyen una retirada súbita de la pata a partir del estímulo o un comportamiento de retroceso tras la eliminación del estímulo. La fuerza máxima aplicada será de 15 g. Se calculó un umbral del 50 % de retirada de la pata (PWT) en gramos (g) utilizando el método de arriba y abajo de Dixon (Dixon W. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1980, 20, 441-462). Solo se utilizaron las ratas que presentaban una sensibilidad mecánica aumentada (umbral de respuestas por debajo de 5 g). Se notificaron los datos como valores logarítmicos en g y se calculó el porcentaje de efecto máximo posible (% de MPE) usando valores logarítmicos en g con la fórmula:

$$\% \text{ de MPE} = (\log[\text{PWT observado}] - \log[\text{vehículo de PWT promedio}]) / (\log[15] - \log[\text{vehículo de PWT promedio}]) * 100$$

Se desarrollaron todos los procedimientos estadísticos en valores logarítmicos en g.

(vii) Farmacocinética animal

Se pueden evaluar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de ensayo en ratones, rata, perros y monos para obtener diversos parámetros que incluyen el aclaramiento (Clp), el volumen de distribución y la biodisponibilidad. Para la determinación de las concentraciones del compuesto progenitor en plasma y cerebro, se pueden dosificar ratas

o ratones que no se han tratado anteriormente con los compuestos por vía i.p. y sacrificarse en diversos puntos temporales con posterioridad a la dosificación. Para la determinación de las concentraciones en plasma, se extrajo la sangre en tubos heparinizados y a continuación se centrifugó, y el plasma separado se congeló a -20 °C hasta el análisis. Para el análisis, se extrajeron los compuestos de las muestras mediante extracción líquido-líquido y se cuantificaron mediante cromatografía líquida/espectroscopía de masas.

d. Métodos para usar los compuestos

En otra realización más adicional, la presente invención proporciona compuestos para el uso en un método para evitar o tratar un estado de enfermedad en un sujeto que necesita dicho tratamiento. El sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser un mamífero, tales como, pero sin limitación, un ser humano.

En un aspecto, la patología es un trastorno neurodegenerativo. Un trastorno neurodegenerativo se refiere a un tipo de enfermedad neurológica marcado por la pérdida de células nerviosas en el cerebro o el sistema nervioso central. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, (MCI), deterioro de la memoria asociado a la edad (AAMI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia vascular, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia producida por trastornos cerebrovasculares, degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, función del SNC disminuida asociada con lesión traumática de cerebro o cualquiera de sus combinaciones.

En otro aspecto, la patología es un trastorno neuropsiquiátrico. Un trastorno neuropsiquiátrico es un problema conductual o psicológico asociado con una dolencia neurológica conocida, y normalmente definidos como una agrupación de síntomas que coexisten. Los ejemplos de trastornos neuropsiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos bipolares y maníacos, depresión o cualquiera de sus combinaciones.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a los métodos para evitar o tratar un dolor que incluye dolor neuropático y dolor nociceptivo, crónico o agudo, tales como, sin limitación, alodinia, dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, neuralgia post herpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con VIH, lesión nerviosa, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartrítico, quemaduras, dolor en la espalda, dolor ocular, dolor visceral, dolor debido a cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, síndrome del túnel carpiano, fibromialgia, neuritis, ciática, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, dolor postoperatorio, dolor después de ictus, y dolor menstrual.

Se reconocen déficits cognitivos en diversas formas de trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos (tales como, pero sin limitación, demencia, que incluye enfermedad de Alzheimer, (EA) y enfermedades neuropsiquiátricas, particularmente esquizofrenia y trastornos bipolares). Por ejemplo, en la EA, las terapias actuales ofrecen una eficacia modesta, y por tanto, existe necesidad de un agente que ofrezca un beneficio clínico superior. Uno de dichos agentes, dimebolina, ha mostrado inhibir la muerte neuronal en modelos de enfermedades neurodegenerativas que sugieren la modificación de procesos de la enfermedad (Lermontova, N. N.; Lukoyanov, N. V.; et al. Dimebon improves learning in animals with experimental Alzheimer's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2000, 129(6), 544-546. Bachurin, S.; Bukatina, E.; et al. Antihistamine agent dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 939 (Neuroprotective Agents), 425-435.) y de forma más reciente, muestra poseer un efecto benéfico en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Burns, A.; Jacoby, R. Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication. *Lancet* 2008, 372(9634), 179-80. Doody, R. S.; Gavrilo, S. I.; et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008, 372(9634), 207-215.). Los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada a los que se administraron 20 mg tres veces al día (60 mg/día) mostraron una significativa mejora en el curso clínico de la enfermedad, tal como se reflejó en la mejora en el valor inicial de ADAS-Cog (escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer - subescala cognitiva) (Cummings, J.; Doody, R.; Gavrilo, S.; Sano, M.; Aisen, P.; Seely, L.; Hung, D. 18-month data from an open-label extension of a one-year controlled trial of dimebon in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Presentado en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer (ICAD), Chicago, IL, USA, julio de 2008; artículo P4-334.). Los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada que habían recibido al principio el fármaco durante 12 meses tuvieron una preservación de la función cercana a su valor inicial de partida sobre los síntomas clave de la enfermedad de Alzheimer que indicó la capacidad de la dimebolina para alterar la progresión de la enfermedad. Los pacientes a los que se administró originalmente placebo que recibieron dimebolina en el estudio de extensión mostraron estabilización a través de todas las medidas clave.

Se han vinculado los efectos beneficiosos de los agentes tales como dimebolina a diversos mecanismos de acción que incluyen efectos en las mitocondrias. En particular, se ha notificado que dimebolina mejora la función neuronal potenciando la extensión del crecimiento neuronal y afectando a la función mitocondrial. Por ejemplo, Hung y colaboradores (Hung, D. Dimebon: A phase 3 investigational agent for Alzheimer's disease with a novel mitochondrial mechanism of action. Presentado en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer, Chicago, IL, USA, julio de 2008; artículo S4-04-05) notificaron que la dimebolina puede proteger las células del daño excitotóxico y mejorar la extensión del crecimiento de neuritas en sistemas de modelos *in vitro*. Otros mecanismos de acción pueden

contribuir también a los efectos beneficiosos de compuestos con un perfil de "tipo dimebolina". Así, se han propuesto mecanismos multidirigidos como soluciones viables para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas (Zhang, H.-Y. One-compound-multiple-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *FEBS Lett.* 2005, 579, 5260-5264. You- dim, M.; Buccafusco, J. Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders. *Trends in Pharm. Sci.* 2005, 26(1), 27-35. Csermely, P.; Agoston, V.; Pongor, S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends in Pharm. Sci.* 2005, 26(4), 178-182. Cavalli, A.; Bolognesi, M.L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatto, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C. Multi-target directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J. Med. Chem.* 2008, 51(3), 347-372.). Se piensa también que dimebolina ejerce sus efectos potenciadores cognitivos a través de la inhibición de la butiril-colinesterasa, acetil colinesterasa, receptor NMDA de los canales de calcio de tipo L (Bachurin, S.; Bukatina, E.; et al. Antihistamine agent dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 939 (Neuroprotective Agents), 425-435. Lermontova, N. N.; Redkozubov, A. E.; et al. Dimebon and tacrine inhibit neurotoxic action of beta-amyloid in culture and block L-type Ca(2+) channels. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2001, 132(5), 1079-83. Grigor'ev, V. V.; Dranyi, O. A.; et al. Comparative Study of Action Mechanisms of Dimebon and Memantine on AMPA- and NMDA-Subtypes Glutamate Receptors in Rat Cerebral Neurons. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2003, 136(5): 474-477.). Se han implicado también las interacciones de los receptores de 5HT seleccionados en los análogos cognitivos beneficiosos de tipo dimebolina (Tkachenko, S. Discovery and in vivo evaluation of potent 5-HT₆ receptor antagonists for cognition enhancement in treating Alzheimer's disease. Presentado en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer (ICAD), Chicago, IL, USA, julio de 2008; artículo P2-478.). Por tanto, los datos preclínicos y clínicos disponibles sugieren que los compuestos que presentan un perfil de "tipo dimebolina" pueden ser beneficiosos en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Por lo tanto, se cree que los compuestos de la presente invención presentan al menos uno de los mecanismos de acción mostrados por dimebolina.

Para tratar un trastorno neurodegenerativo o un trastorno neuropsiquiátrico, el método comprende administrar al sujeto que lo necesita (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como alternativa, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un fármaco potenciador cognitivo. Un "fármaco potenciador cognitivo", tal como se ha definido en el presente documento, es un fármaco que mejora las capacidades cognitivas humanas deterioradas del cerebro (concretamente, el pensamiento, el aprendizaje, y la memoria). Los fármacos potenciadores cognitivos trabajan alterando la disponibilidad de los agentes neuroquímicos (por ejemplo, neurotransmisores, enzimas, y hormonas), mejorando el suministro de oxígeno, estimulando el crecimiento de los nervios, o inhibiendo el daño en los nervios. Los ejemplos de fármacos potenciadores cognitivos incluyen un compuesto que aumenta la actividad de la acetilcolina tal como, pero sin limitación, un agonista del receptor de la acetilcolina (por ejemplo, un agonista del receptor alfa-7 nicotínico o modulador alostérico, un agonista del receptor alfa4 beta2 nicotínico o moduladores alostéricos), un inhibidor de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, y galantamina), un inhibidor de la butirilcolinesterasa, un antagonista del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) (por ejemplo, memantina), un agonista de la proteína neuroprotectora dependiente de la actividad (ADNP), un antagonista del receptor 5-HT_{1A} de la serotonina (por ejemplo, xalidiprodono), un antagonista del receptor 5-HT₄, un antagonista del receptor 5-HT₆, un antagonista del receptor 1A de la serotonina, un antagonista del receptor de la histamina H₃, un inhibidor de la calpaína, una proteína o agonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un factor de crecimiento trófico, un compuesto antiapoptótico, un activador del receptor de glutamato de tipo AMPA, un bloqueante o modulador del canal de calcio de tipo L o de tipo N, un bloqueante del canal de potasio, un activador del factor inducible por hipoxia (HIF), un inhibidor HIF de la proil 4-hidroxilasa, un agente antiinflamatorio, un inhibidor del péptido Aβ amiloide o de la placa amiloide, un inhibidor de la hiperfosforilación de tau, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (por ejemplo, tadalafil, sildenafil), un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, un inhibidor de la monoamina oxidasa, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos específicos de dichos fármacos potenciadores cognitivos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la colinesterasa tales como donepezil (Aricept®), rivastigmina (Exelon®), galantamina (Reminyl), antagonistas del N-metil-D-aspartato tales como memantina (Namenda®). Puede administrarse al menos un fármaco potenciador cognitivo simultáneamente con los compuestos de la presente invención o secuencialmente con los compuestos de la presente invención (y en cualquier orden). Adicionalmente, se cree que las combinaciones descritas en el presente documento pueden tener efectos aditivos o sinérgicos cuando se usan en tratamiento anteriormente descrito.

En otra realización más adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IX) para el uso en un método para evitar (el desarrollo de) un estado de enfermedad, tal como un trastorno neurodegenerativo o un trastorno neuropsiquiátrico. Como se usa en este documento, el término "evitar" un estado de enfermedad, tal como un trastorno neurodegenerativo o un trastorno neuropsiquiátrico mediante la administración de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento significa que las características o síntomas físicos detectables de la enfermedad o dolencia no se desarrollan tras la administración del compuesto descrito en el presente documento. Específicamente, el método comprende administrar al sujeto que lo necesita (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como alternativa, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en el presente

documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un fármaco potenciador cognitivo.

En otra realización más adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) para uso en un método para evitar la progresión (por ejemplo, empeoramiento) de una patología, tal como un trastorno neurodegenerativo o un trastorno neuropsiquiátrico. El método comprende administrar al sujeto que lo necesita (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como alternativa, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un fármaco potenciador cognitivo.

En los métodos anteriormente descritos para evitar el desarrollo o la progresión de un trastorno neurodegenerativo o de un trastorno neuropsiquiátrico se pueden usar uno o más biomarcadores, ensayos diagnósticos o una combinación de biomarcadores y ensayos diagnósticos conocidos por los expertos en la materia para determinar si un sujeto está en riesgo o no (1) de desarrollar uno o más de los trastornos neurodegenerativos o trastornos neuropsiquiátricos; o (2) los trastornos neurodegenerativos o trastornos neuropsiquiátricos en el sujeto anteriormente diagnosticado con uno o más de los trastornos anteriormente mencionados están progresando (por ejemplo, empeorando).

Uno o más biomarcadores, ensayos o combinaciones diagnósticas de biomarcadores y ensayos diagnósticos conocidos en la materia se pueden usar para identificar sujetos que están en riesgo de desarrollar un trastorno neurodegenerativo o un trastorno neuropsiquiátrico. Del mismo modo, uno o más biomarcadores, ensayos o combinaciones diagnósticas de biomarcadores y ensayos diagnósticos conocidos en la materia se pueden usar para determinar la progresión de la enfermedad o dolencia de los sujetos que se ha identificado sujetos que padecen un trastorno neurodegenerativo o un trastorno neuropsiquiátrico. Por ejemplo, uno o más marcadores biológicos, marcadores de neuroimágenes o una combinación de marcadores biológicos o de neuroimágenes (por ejemplo, IRM, etc.) se pueden usar para identificar sujetos en riesgo de desarrollar la EA o, para aquellos sujetos identificados que padecen de EA, la progresión de la enfermedad. Los marcadores biológicos que se pueden examinar incluyen, pero no se limitan a, beta-amiloide₁₋₄₂, tau, tau fosforilada (ptau), anticuerpos AU del plasma, α -antiquimotripsina, proteína precursora amiloide, relación de la isoforma APP en plaquetas, β -secretasa (conocida también como BACE), CD59, 8-hidroxi-desoxiguanina, glutamina sintetasa, proteína ácida fibrilar glial (GFAP), anticuerpo para GFAP, complejo receptor de la interleuquina 6, kallikreina, melanotransferrina, proteínas de neurofilamentos, nitrotirosina, oxisteroles, sulfátidos, marcadores sinápticos, S100U, NPS, proteínas de señalización plasmáticas, etc., o cualquiera de sus combinaciones (Véase, Shaw, L., et al., Nature Reviews 2007, 6, 295-303. Borroni, B., et al., Current Medicinal Chemistry 2007, 14, 1171-1178. Phillips, K., et al., Nature Reviews 2006, 5 463-469. Bouwman, F.H., et al., Neurology 2007, 69, 1006-1011; Ray, S., et al., Nature Medicine 2007, 13(11), 1359-1362. Cummings, J., et al., Neurology 2007, 69, 1622-1634.).

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del(de los) compuesto(s) activo(s) que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un sujeto concreto (por ejemplo, un mamífero, preferiblemente, un ser humano (un paciente)) composiciones y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la vía de administración, la gravedad de la dolencia que se está tratando y la dolencia y los antecedentes médicos anteriores del paciente que se está tratando. Sin embargo, está comprendido en los conocimientos del experto en la materia comenzar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosificación gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención a un sujeto como una composición farmacéutica que comprende los compuestos de interés en combinación con al menos uno de los portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la presente invención significa una cantidad suficiente del compuesto que trata los trastornos, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Deberá entenderse, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo del paciente en el ámbito de su criterio clínico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está comprendido en los conocimientos del experto en la materia comenzar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosificación gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

la dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un sujeto (concretamente, un mamífero, tal como un ser humano) varía desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 100

mg/kg de peso corporal. Las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para los fines de la administración. En consecuencia, las composiciones de una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

e. Composiciones farmacéuticas

En otra realización más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden los compuestos de la presente invención o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden los compuestos de la presente invención que se pueden formular junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable no tóxico.

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con uno o más compuestos que no son los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de uno o más compuestos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a, uno o más fármacos potenciadores de la cognición.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) por vía oral, por vía rectal, parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucalmente o como una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente", tal como se usa en el presente documento, se refieren a los modos de administración que incluyen la inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular y la infusión.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, significa una carga semisólida o líquida, sólida inerte, no tóxica, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero sin limitación, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero sin limitación, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero sin limitación, manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero sin limitación, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como, pero sin limitación, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógeno; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la inyección parenteral comprenden disoluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para la reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles exactamente antes del uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y las mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez correcta se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Se puede asegurar la prevención de la acción de microorganismos mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, paraben, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, como monostearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco procedente de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se consigue una absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósitos inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Se preparan también formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor bacteriano o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril exactamente antes del uso.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o diluyente inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden agentes tamponantes.

Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando vehículos tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos con revestimientos y recubrimientos tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de una composición tal que liberan solo el(los) principio(s) activo(s), o de forma preferente, en una parte determinada del tracto intestinal, de manera opcional, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones para inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y las ceras.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los vehículos anteriormente mencionados.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes o elixires. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetil formamida, aceites, (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y sus mezclas.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilenados, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y sus mezclas.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que pueden ser preparados mezclando los compuestos de la presente invención con soportes o portadores no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Tal como es conocido en la técnica, los liposomas por lo general se derivan de fosfolípidos y otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados monolamelares o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidil colinas (lecitinas) usados por separado o juntos.

Se conocen en la materia métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology,

Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y sig.

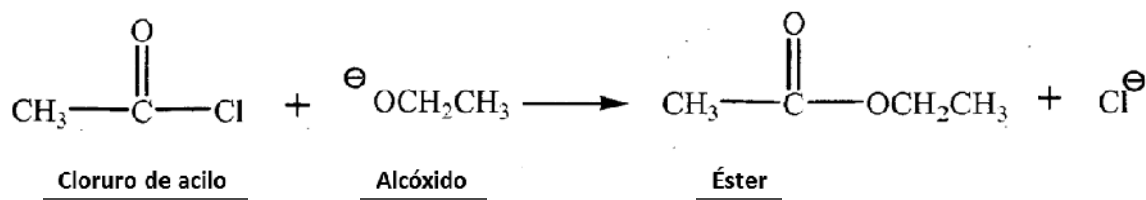
Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas e inhaladores. El principio activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y los conservantes necesarios, tampones o propulsores que puedan ser necesarios. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y disoluciones se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sale farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar y están comprendidas en una relación beneficio/riesgo razonable.

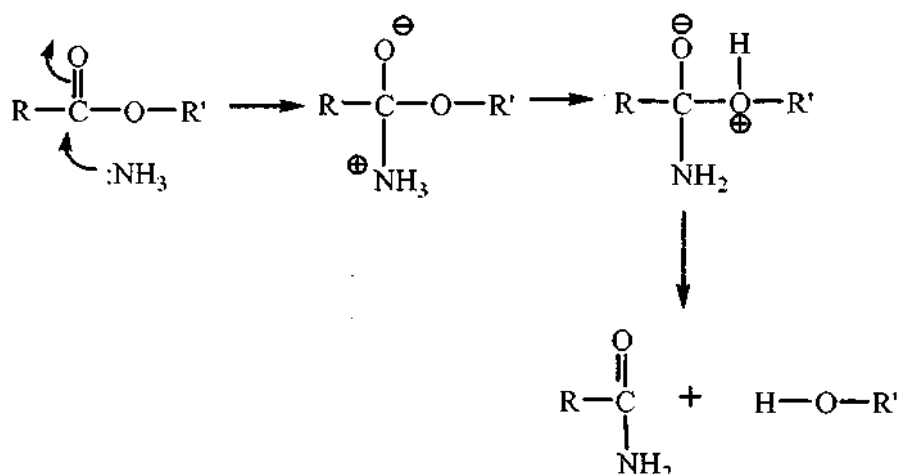
Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en (J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 y sig.). Las sales pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado por reacción de la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2- hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluensulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferior tales como, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, y cloruros de butilo, bromuros y yoduros; dialquil sulfatos de tipo dimetilo, dietil, dibutilo y diamil sulfatos; haluros de cadena larga tales como, pero sin limitación, cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros; haluros de arilalquilo de tipo bencilo y bromuros de fenetilo y otros. De esta forma, se obtienen productos solubles en agua o en sustancias orgánicas. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y los mencionados ácidos orgánicos como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Se pueden preparar sales de adición básicas in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero sin limitación, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amonio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero sin limitación, litio, sodio, de potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y amonio cuaternario no tóxico y cationes de amina que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio, etilamonio y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

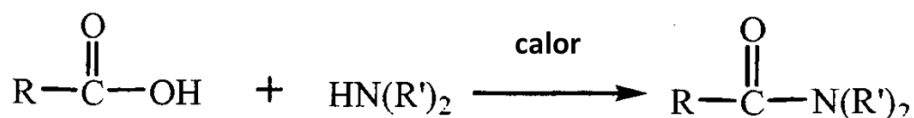
Se pueden preparar ésteres a partir de sustratos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) que contienen cualquiera de un grupo hidroxilo o un grupo carboxi mediante los métodos generales conocidos por las personas expertas en la materia. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones que reemplazan uno de los heteroátomos por otro átomo, por ejemplo:



Se pueden preparar amidas a partir de sustratos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) que contienen cualquiera de un grupo amino o un grupo carboxi de una manera similar. Los ésteres pueden reaccionar también con aminas o amoníaco para formar amidas.



Otra manera de preparar amidas a partir de compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), o fórmula (IV) es calentar ácidos carboxílicos y aminas juntos.



La presente invención contempla también compuestos de la presente invención formados por medios sintéticos.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol entre otros son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

f. Métodos de cribado

Métodos para identificar uno o más compuestos diana que se pueden usar para evitar o tratar un trastorno neurodegenerativo o un trastorno neuropsiquiátrico en un sujeto que necesita tratamiento. Preferiblemente, los métodos permiten la identificación de uno o más compuestos diana con alto rendimiento.

El método implica proporcionar una población de células neuronales o de neuroblastoma o de líneas de células neuronales o de neuroblastoma. Los ejemplos de células neuronales o de neuroblastoma o líneas de células que se pueden usar en este método incluyen, pero no se limitan a, PC12, SH-SY5Y, SK-N-SH, NMR-32, o células disociadas de tejidos tales como células de la corteza o el hipocampo de rata neonatal. Se añadieron uno o más compuestos diana a la población de células o líneas de células neuronales o de neuroblastoma. Si se está añadiendo más de un compuesto diana, los compuestos diana pueden ser todos los mismos compuestos pero añadidos a concentraciones variables (tales como, por ejemplo, 0,1 nM a 30 micromolar). Como alternativa, los compuestos diana pueden ser todos compuestos diferentes. Tras la adición de uno o más compuestos diana a la población de células o líneas de células descritas anteriormente, se permitió que las células o líneas de células se incubaran durante un periodo de al menos 1 hora a aproximadamente 72 horas, preferentemente aproximadamente 24 horas. A continuación se pueden determinar el número de neuronas y la extensión del crecimiento de las neuritas usando las técnicas rutinarias conocidas en la materia. Por ejemplo, las células o líneas de células se pueden fijar y a continuación teñirse mediante cualquier tinción conocida en la materia, tales como, por ejemplo, β -tubulina (verde). Se pueden determinar el número total de células o la extensión del crecimiento de las neuritas usando el módulo de extensión de crecimiento de neuritas en el software de formación de imágenes MetaMorph (Comercialmente disponible de Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los compuestos diana pueden producir un aumento en el número de neuronas y/o una extensión del crecimiento neuronal que se seleccionan para ensayar adicionalmente el uso en la prevención o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o neuropsiquiátricos.

Se describen detalles del método anteriormente en la sección de datos biológicos en la descripción del ensayo de los efectos sobre la función mitocondrial.

Una ventaja del ensayo es que después de un ensayo de 16-18 horas de privación del suero, la salud de la mitocondria puede medirse en una etapa de 30 minutos con un colorante fluorescente, JC-1. JC-1 mide el cambio en el potencial de membrana de la mitocondria midiendo la fluorescencia del rojo con una excitación/emisión a 560/595 nM, que es alta para células sanas y la fluorescencia verde con una excitación/emisión a 495/535 nM, que es baja si las células no

están sanas.

Otra ventaja del ensayo es que el ensayo puede medir el efecto de la función mitocondrial de múltiples compuestos en cualquiera de una concentración de 1 punto o de una curva de dosis respuesta de 9 puntos en un formato basado en 96 pocillos.

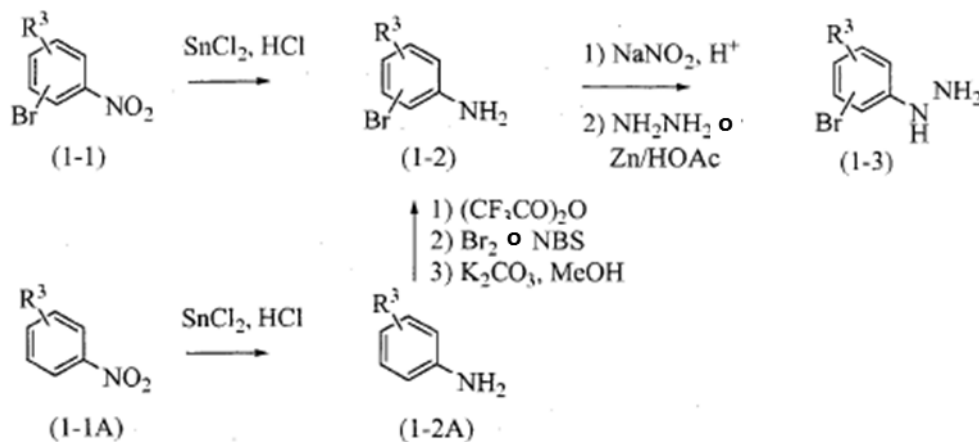
g. Síntesis general

Se pretende que la presente invención abarque los compuestos de la presente invención preparados tanto mediante procedimientos sintéticos como mediante procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos mediante procedimientos metabólicos incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o los procedimientos que se producen *in vitro*.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimiento bien conocidos para la preparación de los compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención donde los grupos a , R^2 , R^3 , L, Q, X, h, k, m, y n, tienen los significados que se muestran en el Sumario de la invención a no ser que se señale otra cosa, se pueden sintetizar tal como se muestra en los Esquemas 1-13.

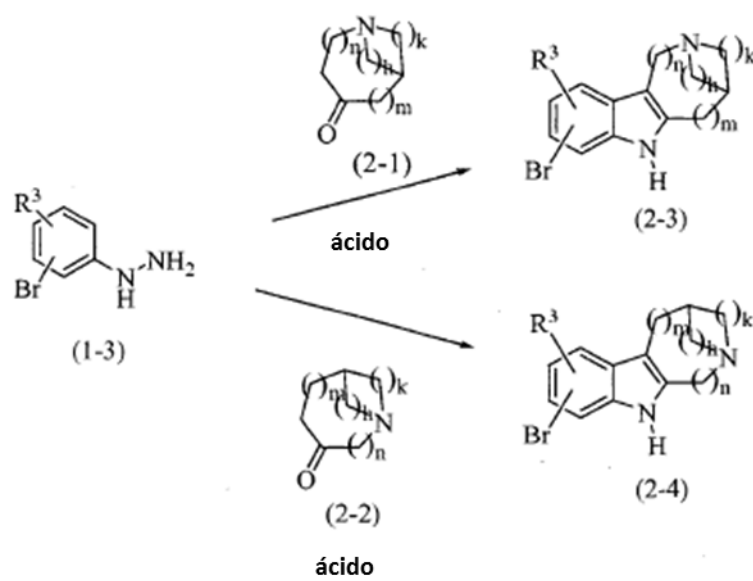
Las abreviaturas que se han usado en la descripción de los Esquemas y los Ejemplos siguientes son: Ac para acetilo; aq para acuoso; atm para atmósfera; Bn para bencilo; Bu para butilo; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetil sulfóxido; Et para etilo; EtOH para etanol; HOAc para ácido acético; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; LC/MS para cromatografía líquida/espectroscopía de masas; Me para metilo; MeOH para metanol; NBS para N-bromosuccinimida; NCS para N-clorosuccinimida; OAv para acetato; Ph para fenilo; psi para libras por pulgada cuadrada; t-Bu para *butilo terciario*; TFA para ácido trifluoroacético; y THF para tetrahidrofurano.

Esquema 1



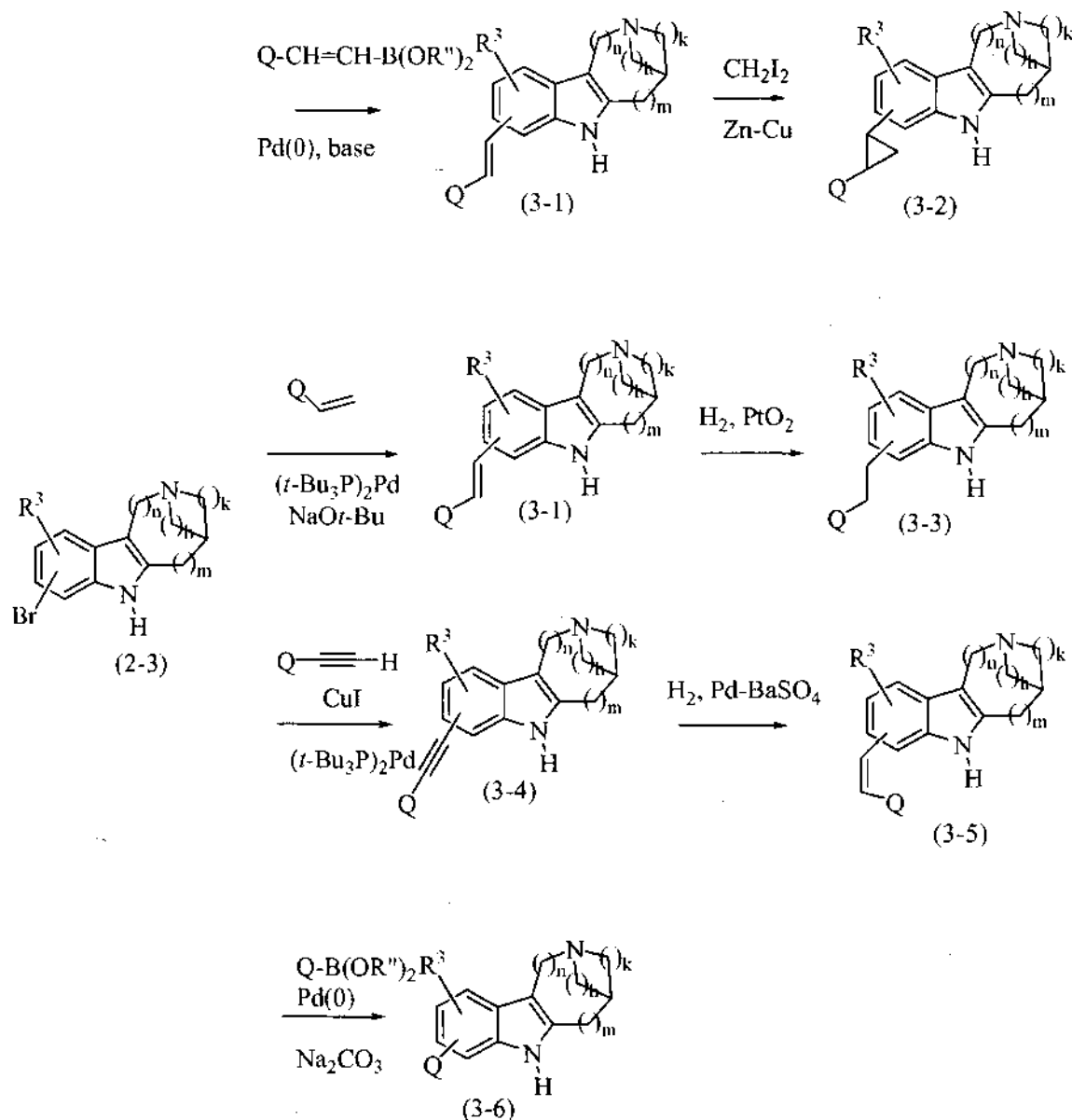
Se pueden preparar compuestos de fórmula (1-3), donde R^3 se define en el Sumario de la Invención, a partir de los correspondientes nitrobencenos de fórmula (1-a) o anilinas de fórmula (1-2) mediante diazotización seguida por desplazamiento con hidrazina, o reducción del diazonio para proporcionar la hidrazina de fórmula (1-3). Como alternativa, se pueden preparar los compuestos a partir de precursores des-bromo mediante bromación electrofílica de las anilinas protegidas de fórmula (1-2A).

Esquema 2



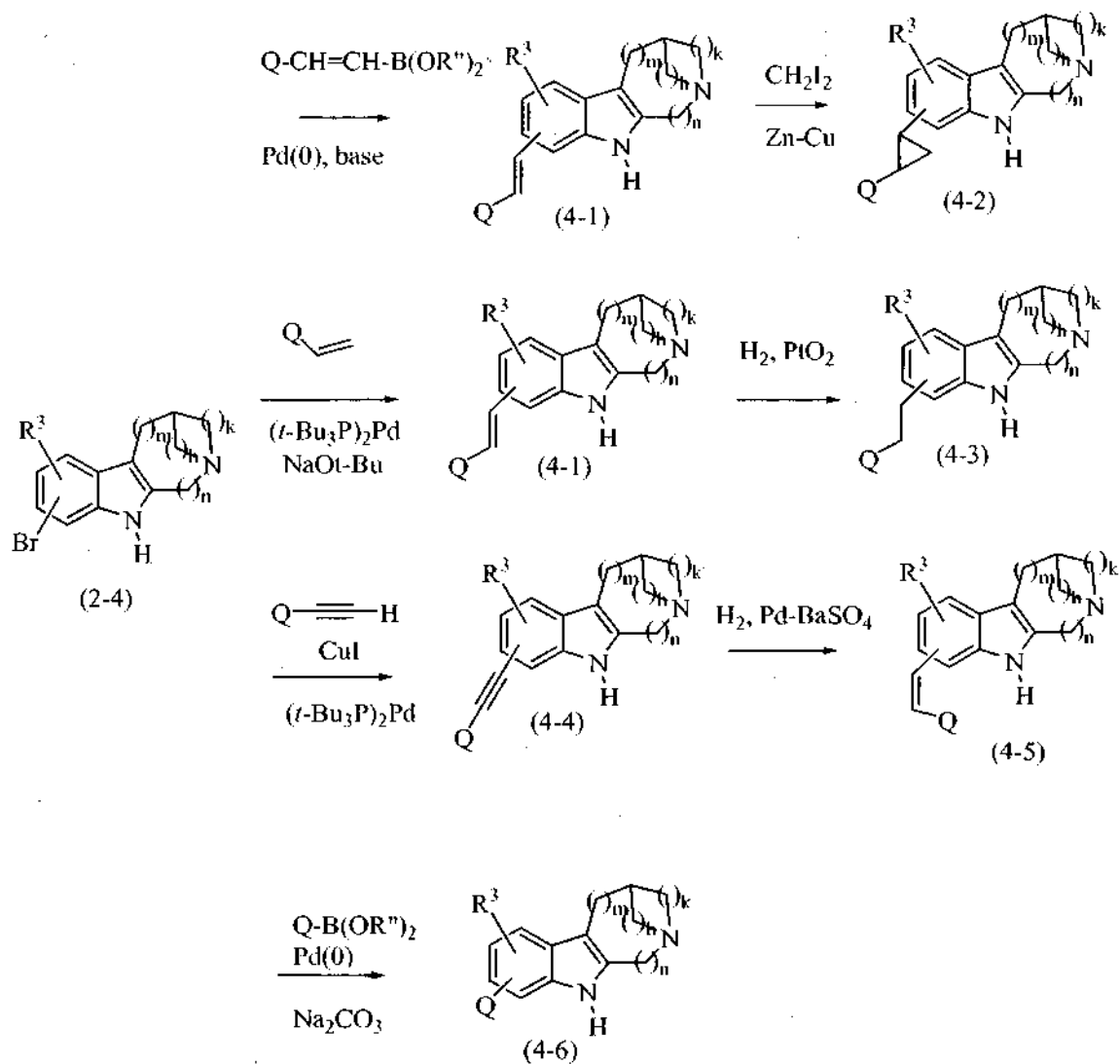
- 5 La condensación de compuestos de fórmula (1-3) con cetoaminas bicíclicas de fórmula (2-1) en condiciones de síntesis de los indoles de Fischer tal como se describe en, por ejemplo (Hughes, D. L. Progress in the Fischer Indole Reaction. A Review. Org. Prep. Proced. Int. 1993, 25, 607-632. Humphrey, G. R.; Kuethe, J. K. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. Chem. Rev. 2006, 106, 2875-2911.), proporciona compuestos de fórmula (2-3). Los compuestos de fórmula (2-3) son representativos de los compuestos de fórmula (I). De manera similar, la condensación de compuestos de fórmula (1-3) con cetoaminas bicíclicas de fórmula (2-2) en condiciones de síntesis de los indoles de Fischer proporciona compuestos de fórmula (2-4). Los compuestos de fórmula (2-4) son representativos de los compuestos de fórmula (II).
- 10

Esquema 3



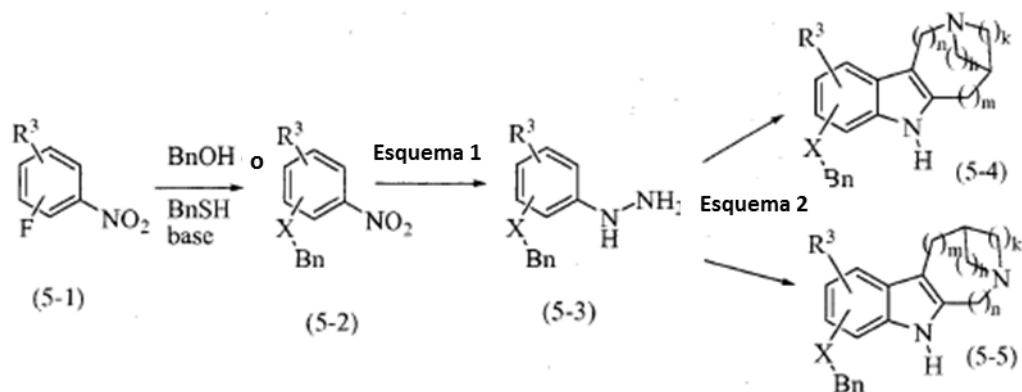
- 5 Se pueden elaborar compuestos de fórmula (2-3) mediante cualquiera de los métodos del Esquema 3 para instalar el sustituyente X-L-Q que se define en la fórmula (I) para dar compuestos de fórmulas (3-1), (3-4), y (3-6). Se pueden tratar compuestos de fórmula (2-3) en condiciones de reacción de Suzuki con $Q-CH=CH-B(OR'')_2$ o $Q-B(OR'')_2$, donde R'' es hidrógeno, alquilo o tomados juntos con los átomos de boro y oxígeno forman un 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, proporciona compuestos de fórmula (3-1) o (3-6), respectivamente. Se pueden
- 10 usar condiciones de reacción de Heck para convertir también compuestos de fórmula (2-3) en compuestos de fórmula (3-1). Análogamente, se pueden usar condiciones de acoplamiento de Sonogashira para convertir para convertir también compuestos de fórmula (2-3) en compuestos de fórmula (3-4). Se puede emplear la manipulación adicional de la cadena secundaria, mediante métodos bien conocidos de un experto en la materia, para proporcionar las variaciones abarcadas en la definición de L en la fórmula (I). Por ejemplo, la adición de carbeno a los compuestos de
- 15 fórmula (3-1) puede proporcionar compuestos de fórmula (3-2). Se pueden reducir los compuestos de fórmula (3-1) y (3-4) con hidrógeno y un catalizador adecuado para proporcionar compuestos de fórmula (3-3) y (3-5), respectivamente. Los compuestos de fórmula (3-1), (3-2), (3-3), (3-4), (3-5), y (3-6) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 4



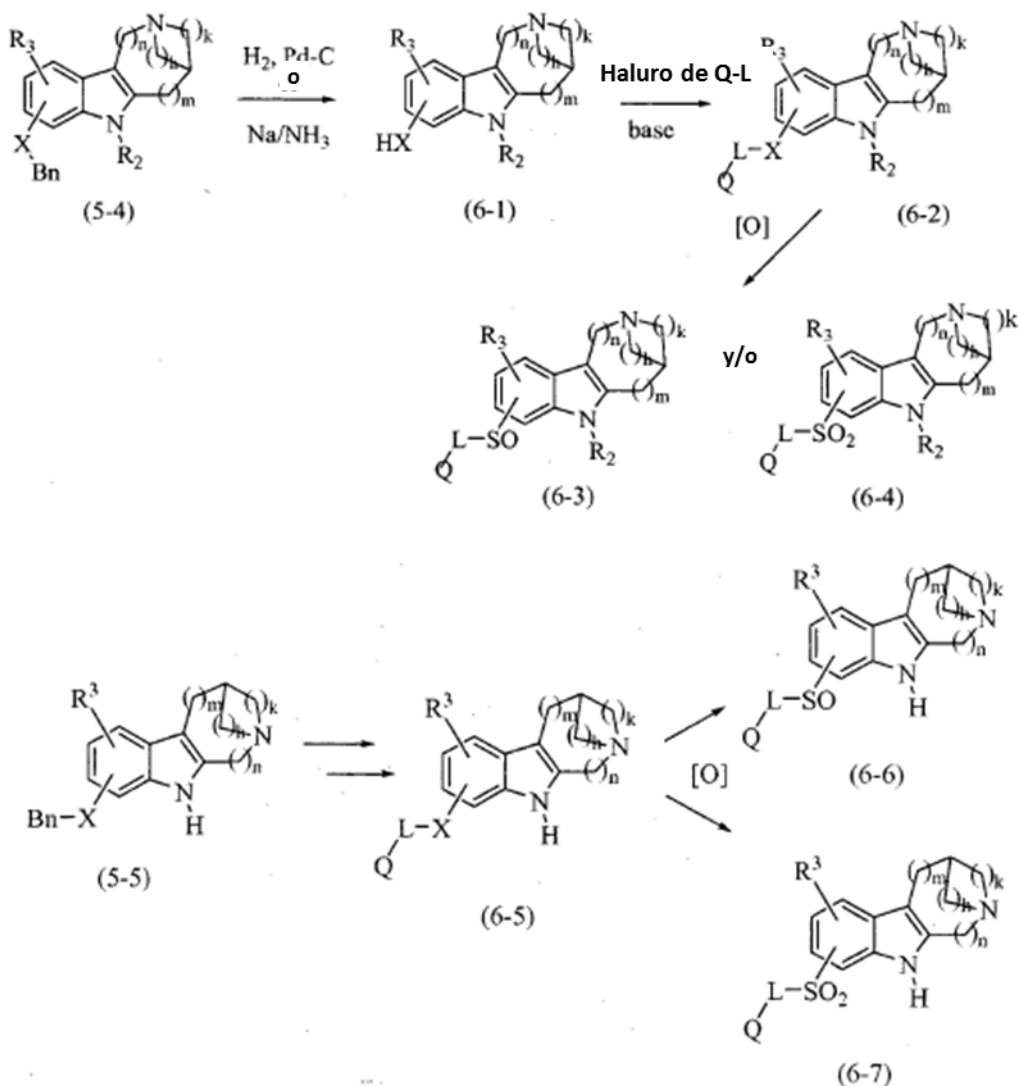
- 5 Se pueden elaborar compuestos de fórmula (2-4) con las secuencias de reacción descritas en el esquema 3 para proporcionar compuestos de fórmulas (4-1), (4-2), (4-3), (4-4), (4-5), y (4-6). Los compuestos de fórmula (4-1), (4-2), (4-3), (4-4), (4-5), y (4-6) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

Esquema 5



Se pueden preparar compuestos de Fórmula (5-4) como se ilustra en el Esquema 4. Por consiguiente, Se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmula (5-1) con alcohol bencílico o bencil mercaptano en condiciones de reacción de sustitución aromática nucleofílica para dar compuestos de fórmula (5-2), donde X es O u S. se pueden convertir los compuestos de fórmula (5-2) en hidrazinas de fórmula (5-3) utilizando las condiciones descritas en el Esquema 1. Se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmula (5-3) en condiciones de indoles de Fischer con compuestos de fórmula (2-1) tal como se describe en el Esquema 2 para dar compuestos de fórmula (5-4) que son representativos de los compuestos de fórmula (I). Análogamente, Se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmula (5-3) en condiciones de indoles de Fischer con compuestos de fórmula (2-2) tal como se describe en el Esquema 2 para dar compuestos de fórmula (5-5) que son representativos de los compuestos de fórmula (II).

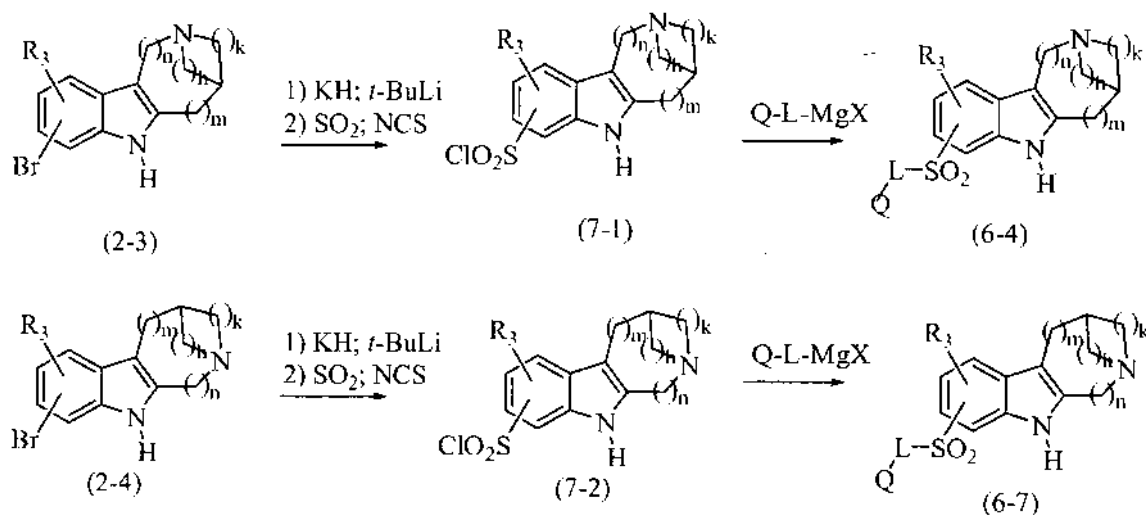
Esquema 6



El grupo benciloxi o tiobencilo de los compuestos de fórmula (5-4), donde X es O u S, puede escindirse reductivamente (por ejemplo, Piers et al. Can. J. Chem. 1962, 40, 511-517) para dar los correspondientes fenoles o tiofenoles de fórmula (6-1). Los fenoles o tiofenoles liberados de fórmula (6-1) se pueden alquilar para proporcionar compuestos de fórmula (6-2). En el caso en el que X es S, los compuestos de fórmula (6-2) se pueden oxidar a los sulfóxidos de fórmula (6-3) o sulfonas de fórmula (6-4). Los compuestos de fórmula (6-2), (6-3), y (6-4) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

El grupo benciloxi o tiobencilo de los compuestos de fórmula (5-5), donde X es O u S, se pueden escindir reductivamente y alquilarse tal como se ha descrito anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula (6-5). en el caso en el que X es S, los compuestos de fórmula (6-5) se pueden oxidar a los sulfóxidos de fórmula (6-6) o sulfonas de fórmula (6-7). Los compuestos de fórmula (6-5), (6-6), y (6-7) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

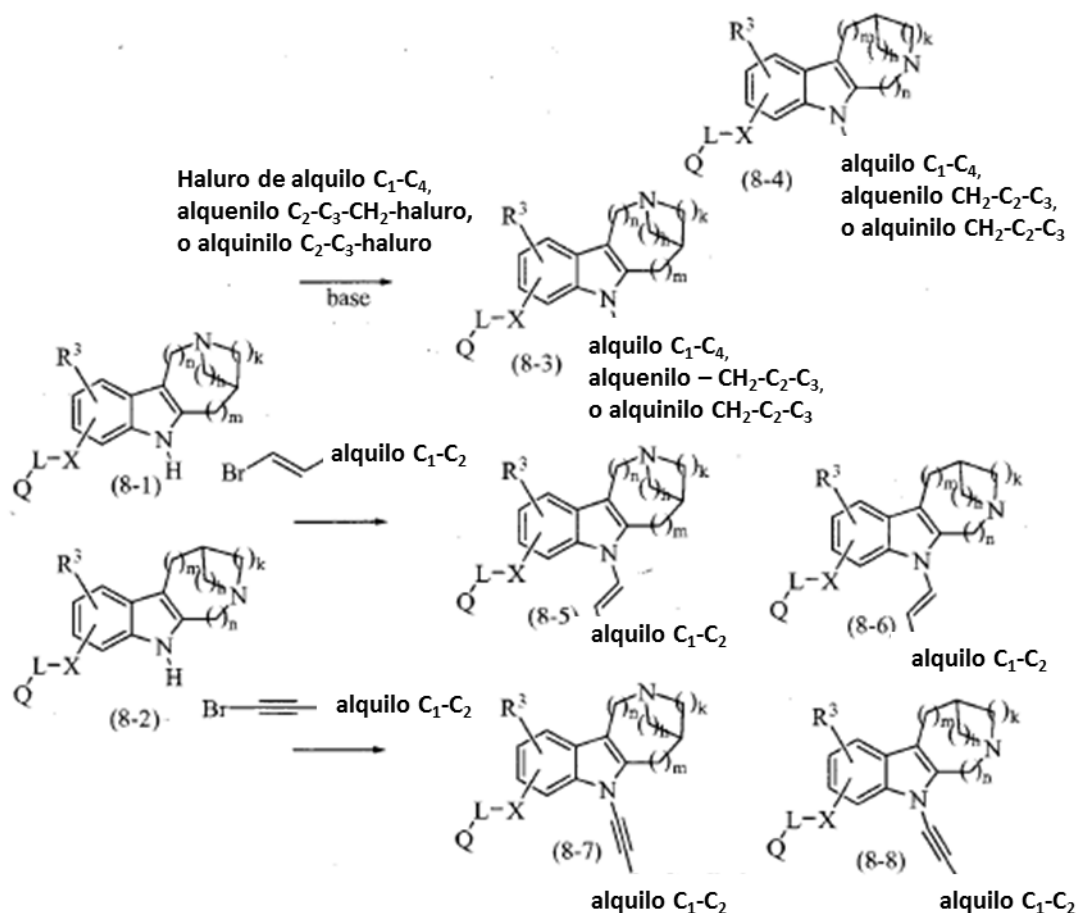
Esquema 7



- 5 Como alternativa, las sulfonas de fórmula (6-4) se pueden preparar tal como se describe en el Esquema 7. Los compuestos de fórmula (2-3) se pueden metalar y a continuación hacerse reaccionar con dióxido de azufre y W-clorosuccinimida tal como se describe por (Madar, MM y col, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2005, 15,617-620) para proporcionar las clorosulfonas de fórmula (7-1). La reacción con un agente organometálico adecuado tal como el reactivo Q-L-MgBr de Grignard proporciona los compuestos de fórmula (6-4). Los compuestos de fórmula (6-4) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

los compuestos de fórmula (2-4) se pueden transformar de manera similar a los compuestos de fórmula (7-2) y a continuación a los compuestos de fórmula (6-7). Los compuestos de fórmula (6-7) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

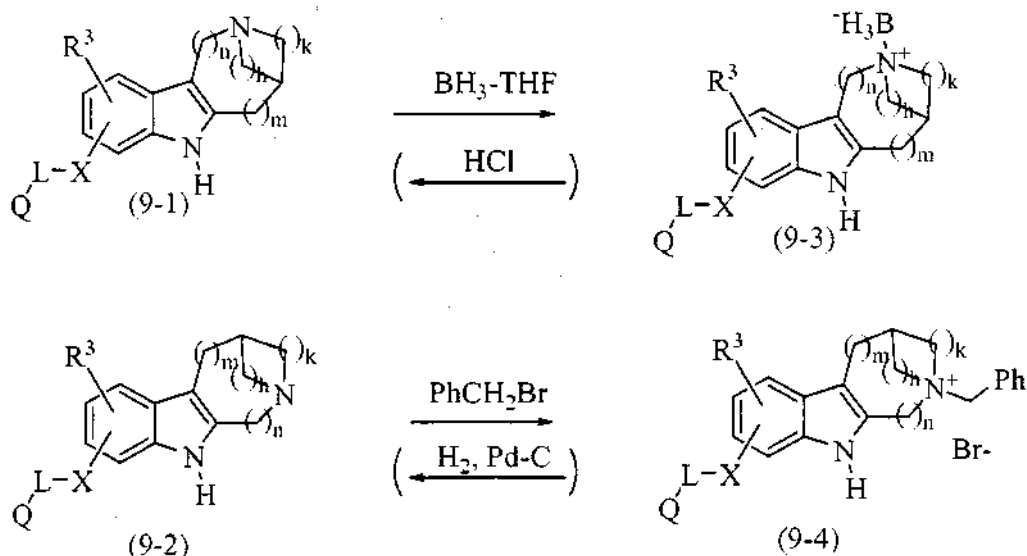
Esquema 8



El indol NH del compuesto de fórmula (8-1); donde R³, L, Q, X, h, k, m, y n son como se han definido en el Sumario de la invención; se pueden elaborar en compuestos de fórmulas (8-3), (8-5), u (8-7) tal como se ilustra en el esquema 8. Los compuestos de fórmula (8-1) se pueden alquilar con un haluro de alquilo C₁-C₄, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, NaH o NaNH₂), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano para dar compuestos de fórmula (8-3). Se puede llevar a cabo también la alquilación con halo-alquenos o halo-alquinos donde el doble o triple enlace se separa del halógeno en al menos un metileno para proporcionar compuestos de fórmula (8-3). N-Vinilación (Lebedov, AY et al. Organic Letters 2002, 4, 623-626) y N-alquinilación (Zhang Y et al. Organic Letters 2004, 6, 1151-1154) se pueden llevar a cabo mediante procedimientos mediados por Pd y Cu para proporcionar compuestos de fórmulas (8-5) y (8-7), respectivamente. Los compuestos de fórmula (8-3), (8-5), y (8-7) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

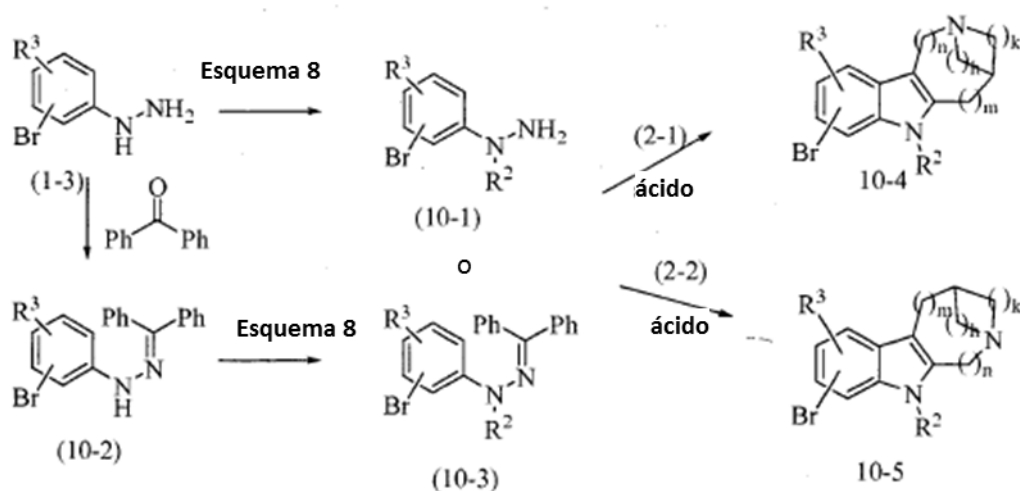
Análogamente, los compuestos de fórmula (8-2) se pueden convertir en compuestos de fórmulas (8-4), (8-6), y (8-8) que son representativos de los compuestos de fórmula (II).

Esquema 9



- 5 Para muchas de las conversiones descritas en el presente documento, puede ser preferible enmascarar la amina cabeza de puente con un grupo protector adecuado que se puede eliminar posteriormente en la síntesis. Se reseñan dos estrategias protectoras en el Esquema 9. Tratamiento de la amina [ilustrado para los compuestos de fórmula (9-1), pero aplicable también a los compuestos de fórmula (9-2)] con un equivalente de borano-tetrahidrofurano proporciona
- 10 complejos de borano-amina de fórmula (9-3), en los que la nucleofilicidad y la basicidad de la amina cabeza de puente está sustancialmente atenuada permitiendo la reacción selectiva de electrófilos a otros sitios de la molécula. Los compuestos de fórmula (9-3) son representativos de los compuestos de fórmula (III). Análogamente, Los compuestos de borano preparados a partir de compuestos de fórmula (9-2) son representativos de los compuestos de fórmula (IV). El complejo de borano se puede eliminar cuando se desea mediante tratamiento con HCl . De una manera similar, el
- 15 tratamiento de la amina cabeza de puente con un haluro de bencilo [ilustrado para los compuestos de fórmula (9-2), pero igualmente aplicable a los compuestos de fórmula (9-1)] da como resultado la formación de la especie de amonio cuaternario cabeza de puente de fórmula (9-4). El grupo bencilo se puede eliminar cuando se desee mediante hidrogenólisis.

Esquema 10

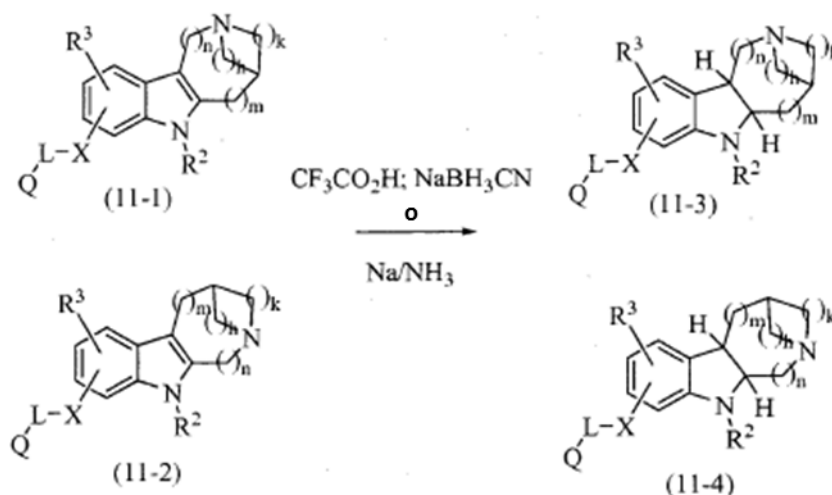


- 20 En algunos casos, puede ser conveniente instalar R^2 , donde R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, en la etapa de la hidrazona tal como se ilustra en el esquema 8. Para aquellos compuestos donde R^2 es alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, el doble o triple enlace del sustituyente R^2 se separa a partir del nitrógeno al cual está unido por al menos un metileno cuando se usa la química de la alquilación. Las hidrazinas de fórmula (1-3) se pueden convertir en las correspondiente hidrazonas de fórmula (10-2) mediante reacción con benzofenona en condiciones conocidas por
- 25 los expertos en la materia. Los compuestos de fórmulas (1-3) o (10-2) se pueden alquilar tal como se describe en el Esquema 8 para la preparación de compuestos de fórmula (8-3) u (8-4) para dar compuestos de fórmulas (10-1) y

(10-3), respectivamente. Se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmulas (10-1) y (10-3) en condiciones de reacción de indoles de Fischer con las cetoaminas de fórmulas (2-1) o (2-2) para proporcionar compuestos de fórmulas (10-4) o (10-5), respectivamente. Los compuestos de fórmula (10-4) son representativos de los compuestos de fórmula (I), y los compuestos de fórmula (10-5) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

5

Esquema 11



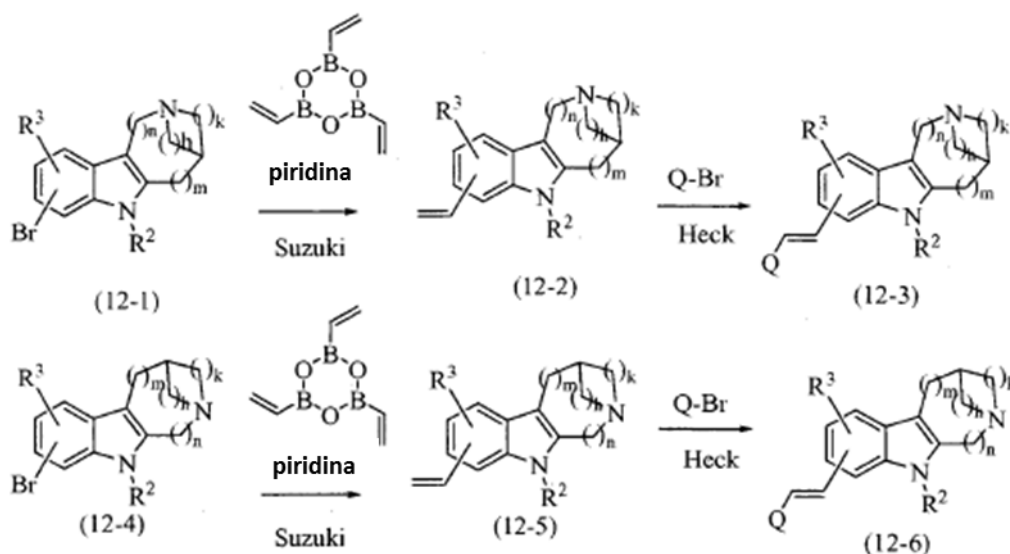
Reducción de los indoles of fórmula (11-1); donde R^2 , R^3 , L, Q, X, h, k, m y n son como se han definido en el Sumario de la invención; para las correspondiente indolinas de fórmula (11-3) se pueden llevar a cabo mediante los métodos establecidos tal como se ilustra en el Esquema 11. Por consiguiente, los indoles de fórmula (11-1) se pueden reducir a las indolinas de fórmula (11-3) en presencia de cianoborohidruro de sodio y ácido trifluoroacético o en presencia de sodio y amoníaco. Los compuestos de fórmula (11-3) son representativos de los compuestos de fórmula (I).

10

Análogamente, los compuestos de fórmula (11-2) se pueden reducir en compuestos de fórmulas (11-4). Los compuestos de fórmula (11-4) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

15

Esquema 12



20

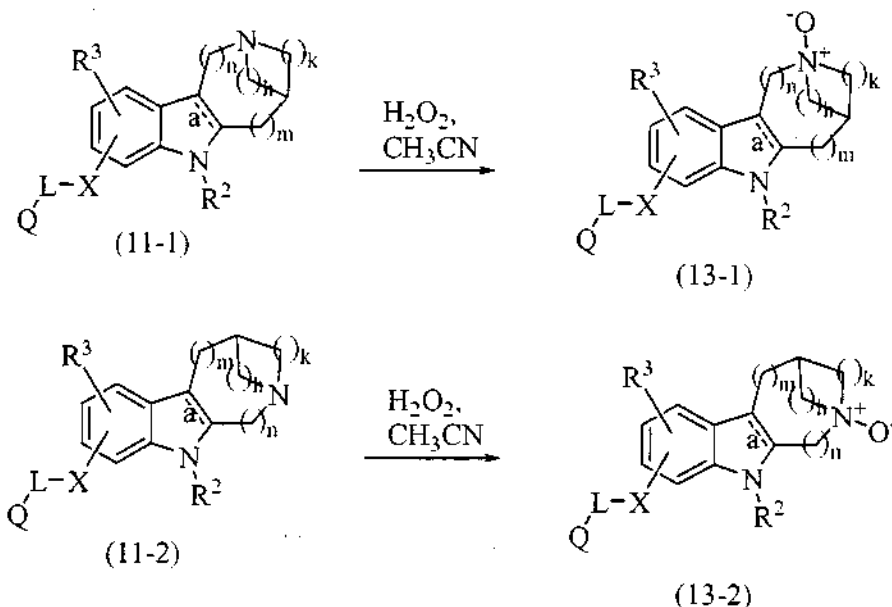
Se pueden preparar compuestos de fórmula (12-3) como se describe en el Esquema 12. Los compuestos de fórmula (12-1); donde R^2 , R^3 , h, k, m, y n son como se han definido en el Sumario de la invención; se pueden hacer reaccionar en condiciones de reacción de Suzuki con el complejo de 2,4,6-trivinil-3,5,2,4,6-trioxatriborano piridina para proporcionar los compuestos de fórmula (12-2). A continuación se pueden hacer reaccionar los compuestos de fórmula (12-2) con Q-Br, donde Q es como se describe en el Sumario de la Invención, en condiciones de reacción de Heck para dar los compuestos de fórmula (12-3). Los compuestos de fórmula (12-3) son representativos de los compuestos de

25

fórmula (I).

De manera similar, los compuestos de fórmula (12-4) se pueden convertir en compuestos de fórmula (12-5). A continuación los compuestos de fórmula (12-5) se pueden acoplar con Q-Br para dar compuestos de fórmula (12-6). Los compuestos de fórmula (12-6) son representativos de los compuestos de fórmula (II).

Esquema 13



Las aminas de fórmula (11-1) y (11-2); donde a , R^2 , R^3 , h , k , m , y n son como se han definido en el Sumario de la invención; se pueden oxidar mediante, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en acetonitrilo, a los n-óxidos de fórmulas (13-1) y (13-2), respectivamente, tal como se ilustra en el esquema 12. Los compuestos de fórmula (13-1) son representativos de los compuestos de fórmula (III) y los compuestos de fórmula (13-2) son representativos de los compuestos de fórmula (IV).

Se apreciará que los esquemas sintéticos y ejemplos específicos que se ilustran en la sección de Ejemplos son ilustrativos y no son para leerse como limitantes del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos están incluidos en el alcance de las reivindicaciones.

Las condiciones de reacción óptimas y los tiempos de reacción para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos concretos empleados y de los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique lo contrario, disolventes, una persona normalmente experta en la materia puede seleccionar fácilmente las temperaturas y otras condiciones de reacción. Se proporcionan los procedimientos específicos en la sección de Ejemplos. Las reacciones se pueden desarrollar de la manera convencional, p. ej., eliminando el disolvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con las metodologías generalmente conocidas en la materia tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A no ser que se describa de otra forma, los materiales y reactivos de partida son cualesquiera comercialmente disponibles o un experto en la materia puede prepararlos a partir de materiales comercialmente disponibles usando los métodos descritos en la bibliografía química.

Las experimentaciones rutinarias, incluyendo la manipulación adecuada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que puede no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método, están incluidos en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando cualquiera de dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la invención se puede llevar a cabo mediante métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente en el presente documento y en los ejemplos específicos.

Los materiales de partida, si no están comercialmente disponibles, se pueden preparar mediante los procedimientos seleccionados a partir de técnicas químicas orgánicas normalizadas, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos, estructuralmente similares conocidos, o técnicas que son análogas a los esquemas anteriormente

descritos o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante la inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante la resolución de una mezcla de estereoisómeros del compuesto o de intermedios usando un procedimiento normalizado (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

Análogamente, Cuando se requiere un isómero geoméricamente puro de un compuesto de la invención, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como un material de partida, o mediante la resolución de una mezcla de isómeros geométricos del compuesto o de los intermedios usando un procedimiento normalizado tal como separación cromatográfica.

h. Ejemplos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor con referencia a los siguientes Ejemplos, que están previstos como ilustración y no como limitación del alcance de la solicitud.

Todos los ejemplos que no estén comprendidos en las estructuras reivindicadas en las reivindicaciones 1 y 12, representan ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

Ejemplo 1A

1-azabicyclo [3.2.2] nonan-4-ona

Una disolución enfriada en hielo (5 °C) de (trimetilsilil)diazometano/hexano (2 N, 30 ml, 60 mmol; Aldrich) bajo atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con una disolución de quinuclidin-3-ona (7500 mg, 60 mmol) en tetrahydrofurano seco (40 ml). Se añadió metanol (20 ml), y la disolución de color amarillo se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 24 horas, y se inactivó hasta volverse incolora por adición de ácido acético. Después de unos pocos minutos, se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (15 ml). Se separó la capa orgánica, y la disolución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3x50 ml). El combinado de capas orgánicas y los extractos se secaron con sulfato de magnesio, y se concentraron a vacío para obtener el compuesto del título. El material se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1B

7-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

Una mezcla de clorhidrato de (2-bromofenil)hidrazina (1,5 g, 6,71 mmol; Aldrich) y el producto del Ejemplo 1A (0,94 g, 6,71 mmol) se combinó con una disolución de HCl en ácido acético (1,0 M, 20 ml; Aldrich) y se agitó a 105 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se capturó en tolueno (100 ml) y se concentró a vacío para eliminar la mayoría del ácido acético (el procedimiento de azeótropo se repitió por segunda vez). El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (20 ml) y se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 mm, 50 x 100 mm, caudal 100 ml/minuto, 40-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,05 - 2,13 (m, 4 H), 3,08 (pent, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,15 (pent, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,26 (pent, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 6,88 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H); MS (APCI) m/z 291/293 (M+H)⁺.

Ejemplo 1C

2-metil-5-vinilpiridina

Se añadió agua (10 ml) a una mezcla de viniltrifluoroborato de potasio (6,35 g, 47,4 mmol, Aldrich), 5-bromo-2-metilpiridina (8,00 g, 46,5 mmol), trifenilfosfina (0,732 g, 2,79 mmol) y Cs₂CO₃ (45,5 g, 140 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml provisto de barra agitadora. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 ciclos), y la mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 75-80 °C durante 19 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y hexanos (50 ml), y la capa acuosa se decantó y se extrajo con éter-hexanos (4:1,50 ml). El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera (25 ml), se secó con Na₂SO₄ y se destiló a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 10 ml. El residuo se destiló a vacío (90 - 100 °C/20 Torr (2670 Pa) para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 5,35 (d, J = 11,1 Hz, 1 H) 5,86 (d, J = 17,8 Hz, 1H) 6,74 (dd, J = 17,8, 11,1 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,84 (dd, J

= 8,3, 2,4 Hz, 1 H) 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 1D

5 7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

Una mezcla de bis(tri-f-butilfosfino)paladio (26,3 mg, 0,052 mmol; Aldrich), el producto del Ejemplo 1C (123 mg, 0,52 mmol), t-butoxido de sodio (124 mg, 1,29 mmol; Aldrich) y el producto del Ejemplo 1B (150 mg, 0,52 mmol) se combinó con 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se purgó con una corriente de nitrógeno durante 2 minutos, t se calentó a continuación a 105 °C durante 6 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en dimetil sulfóxido (5 ml), se filtró a través de una placa de microfibras de vidrio fritada y se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 mm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 40-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,05 - 2,15 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 3,14 (pent, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H); MS (APCI) m/z 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

20 7-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

Catalizador de Adam (PtO₂, 7 mg, 0,031 mmol; Aldrich) se agregó a una disolución del producto del Ejemplo 1D (60 mg, 0,18 mmol) en etanol (5 ml). El matraz de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 ciclos) a continuación se evacuó y se purgó con hidrógeno (4 ciclos), y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm, 101,3 kPa) a temperatura ambiente durante 18 horas. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 ciclos), y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 mm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 35-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,06 (td, J = 7,3, 3,7 Hz, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,01 - 3,09 (m, 3 H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,23 (dc, J = 7,3, 7,1 Hz, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 6,77 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,88 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H); MS (APCI) m/z 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

35 7-[(6-metilpiridin-3-il)etininil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

Se añadió trietilamina (2 ml) a una mezcla de bis(tri-f-butilfosfino)paladio (8,8 mg, 0,017 mmol; Aldrich), 5-etininil-2-metilpiridina (60 mg, 0,52 mmol; publicación Internacional n° WO2005090333), CuI (3,3 mg, 0,017 mmol; Aldrich) y el producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). La mezcla se purgó con una corriente de nitrógeno durante 2 minutos, y a continuación se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 5 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se capturó en dimetil sulfóxido (5 ml), se filtró a través de una placa de microfibras de vidrio fritada y se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 μm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 20-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,05 - 2,16 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 3,17 - 3,21 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,1-2,3 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H); MS (APCI) m/z 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

55 7-[(E)-2-(4-clorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

Una suspensión del producto del Ejemplo 1B (55 mg, 0,19 mmol), ácido trans-2-(4-clorofenil)vinilborónico (41 mg, 0,23 mmol; Aldrich), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6,6 mg, 9,4 mmol; Aldrich) y carbonato de sodio 1,0 M (0,47 ml) en 2-propanol (1,5 ml) se purgó con nitrógeno y a continuación se agitó a 110 °C durante 5 horas en un tubo precintado. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre CHCl₃/2-propanol (4:1, 2x20 ml) y carbonato de sodio 1,0 M (30 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 mm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 40-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,03 - 2,16 (m, 4 H), 3,04-3,12 (m, 2 H), 3,12 - 3,18 (m, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,31-7,41 (m, 3 H), 7,55 - 7,67 (m, 3H); MS (APCI) m/z 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 5**7-[(1E)-5-fenilpent-1-enil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;**

5 Una suspensión del producto del Ejemplo 1B (110 mg, 0,38 mmol) y éster de pinacol del ácido 5-fenil-1-pentenilborónico (123 mg, 0,45 mmol; Alfa) se procesó como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 2,00 - 2,14 (m, 4 H), 2,28 - 2,37 (m, 2 H), 2,69 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 3,08 - 3,11 (m, 1 H), 3,22 (ddd, J = 14,1, 8,5, 5,8 Hz, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 6,33 (dt, J = 15,9, 7,0 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 3 H), 7,18 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 357 (M+H)⁺. Anal. Cal. para C₂₅H₂₈N₂·0,2 H₂O: C, 83,38; H, 7,95; N, 7,78. Encontrado: C, 83,29; H, 7,66; N, 7,68.

Ejemplo 6**7-[(E)-2-tien-3-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

Una suspensión del producto del Ejemplo 1B (90 mg, 0,31 mmol) y éster de pinacol del ácido E-2-(tiofenil-3-il)vinilborónico (88 mg, 0,37 mmol; Aldrich) se procesó como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,03 - 2,16 (m, 4 H), 3,03 - 3,12 (m, 2 H), 3,12 - 3,16 (m, 1 H), 3,25 (ddd, J = 14,0, 8,4, 6,0 Hz, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 7,6, 0,7 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 4,9, 0,9 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 7**7-(5-fenilpentil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

El producto del Ejemplo 5 (70 mg, 0,20 mmol) se procesó como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,36 - 1,48 (m, 2 H), 1,64 (pent, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,73 (pent, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,00 - 2,14 (m, 4 H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,01 - 3,12 (m, 3 H), 3,23 (ddd, J = 14,0, 8,2, 6,1 Hz, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 6,80 - 6,83 (m, 1 H), 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 4 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 8**9-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol****Ejemplo 8A****9-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

Clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (4,33 g, 19,37 mmol; Aldrich) y el producto del Ejemplo 1A (2,70 g, 19,37 mmol) se procesaron como se describe en el Ejemplo 1B para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,14 - 2,36 (m, 4 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 3,33 - 3,45 (m, 2 H), 3,45 - 3,65 (m, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,18 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); MS(DCI) *m/z* 291/293 (M+H)⁺.

Ejemplo 8B**9-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

El producto del Ejemplo 1C (133 mg, 1,11 mmol) y el producto del Ejemplo 8A (180 mg, 0,62 mmol) se procesaron como se describe en el Ejemplo 1D para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,03 - 2,14 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 2,98 - 3,04 (m, 1 H), 3,08 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 7,05 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,94 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 9**9-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

El producto del Ejemplo 8B (30 mg, 0,09 mmol) se procesó como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,02 - 2,10 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,91 - 2,96 (m, 4 H), 2,97 - 3,01 (m, 1 H), 3,01 - 3,10 (m, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 6,83 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,1-2,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 10**7-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

5 El producto del Ejemplo 1B (62,4 mg, 0,21 mmol) y ácido trans-2-(4-fluorofenil)vinilborónico (56,9 mg, 0,343 mmol, Aldrich) se procesaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 4 y se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD 30x100 mm, caudal 40 ml/minuto, gradiente 5-95 % de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 15 minutos) para dar el compuesto del título en forma de sal del ácido trifluoroacético: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,32 - 2,45 (m, 4H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,07-7,15 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 333 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₂₁FN₂·1,3 TFA: C, 61,47; H, 4,68; N, 5,83. Encontrado: C, 61,62; H, 5,01; N, 5,97.

Ejemplo 11**7-[(E)-2-piridin-4-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

15 El producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,34 mmol), 4-vinilpiridina (144 mg, 1,37 mmol; Aldrich) y MgSO₄ (83 mg, 0,69 mmol) se combinaron y procesaron como se describe en el Ejemplo 1D para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,97 - 2,22 (m, 4 H), 3,03 - 3,12 (m, 2 H), 3,13 - 3,18 (m, 1 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 8,46 - 8,50 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 316 (M+H)⁺.

Ejemplo 12**7-[(E)-2-piridin-2-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

25 El producto del Ejemplo 1B (110 mg, 0,38 mmol; Aldrich) y 2-vinilpiridina (40 mg, 0,38 mmol; Aldrich) se procesaron como se describe en el Ejemplo 1D para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,04 - 2,17 (m, 4 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H), 3,13 - 3,17 (m, 1 H), 3,26 (ddd, J = 14,1-8,5, 5,8 Hz, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,26 (ddd, J = 7,4, 5,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,71 - 7,74 (m, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,82 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 1 H), 8,51 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 316 (M+H)⁺.

Ejemplo 13**7-(piridin-3-iletinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

35 El producto del Ejemplo 1B (130 mg, 0,45 mmol) y 3-etinilpiridina (74 mg, 0,72 mmol; Aldrich) se procesaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 y se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD 30x100 mm, caudal 40 ml/minuto, gradiente 5-95 % de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 15 minutos) para dar el compuesto del título como el bis trifluoroacetato: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,26 - 2,35 (m, 2 H), 2,36 - 2,45 (m, 2 H), 3,44 - 3,48 (m, 1 H), 3,48 - 3,56 (m, 2 H), 3,69 (ddd, J = 13,8, 8,9, 5,3 Hz, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,1-5,3 Hz, 1 H), 8,37 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H); MS (APCI) *m/z* 314 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₁H₁₉N₃·2,85 TFA: C, 50,24; H, 3,45; N, 6,58. Encontrado: C, 49,97; H, 3,54; N, 6,80.

Ejemplo 14**7-[(E)-2-(2,4-difluorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

50 Una suspensión del producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,34 mmol) y éster de pinacol del ácido trans-2-(2,4-difluorofenil)vinilborónico (101 mg, 0,38 mmol; Aldrich) se procesó como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,98 - 2,19 (m, 4 H), 3,03 - 3,17 (m, 3 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 6,93 - 7,05 (m, 3 H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 1 H); MS (DCI) *m/z* 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 15**7-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

60 El producto del Ejemplo 1B (120 mg, 0,41 mmol) y ácido (S)-2-(3-fluorofenil)vinilborónico (82 mg, 0,50 mmol; Aldrich) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,93 - 2,01 (m, 4 H), 2,88 - 3,02 (m, 2 H), 3,04 - 3,10 (m, 1 H), 3,11 - 3,22 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 6,98 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,77 (d, J = 16,5 Hz, 1 H); MS (DCI) *m/z* 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 16**7-[2-(3-fluorofenil)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

El producto del Ejemplo 15 (60 mg, 0,18 mmol) se procesó como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(500 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,02 - 2,12 (m, 4 H), 2,97 - 3,02 (m, 2 H), 3,03 - 3,14 (m, 5 H), 3,19 - 3,28 (m, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 6,81 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,86 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1 H), 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,94 (dt, J = 12,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 1 H); MS (DCI) *m/z* 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 17**8-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol****Ejemplo 17A**

mezcla **10-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol** **y**
8-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol

Clorhidrato de 3-bromofenilhidrazina (2,25 g, 10,1 mmol; Aldrich) y el producto del Ejemplo 1A (1,40 g, 10,1 mmol) se procesaron como se describe en el Ejemplo 1B para proporcionar una única fracción de HPLC que se concentró para dar la mezcla del título: RMN ¹H(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,83 - 2,01 (m, 4 H), 2,84 - 3,03 (m, 3 H), 3,04 - 3,19 (m, 2 H), 6,86 (t, J = 7,7 Hz, 0,4 H, H8 del isómero 10-bromo), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 0,6 H, H10 del isómero 8-bromo), 7,07 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 0,4 H, H7 del isómero 10-bromo), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 0,6 H, H9 del isómero 9-bromo), 7,25 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 0,4 H, H9 del isómero 10-bromo), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 0,6 H, H7 del isómero 8-bromo), 10,87 (s, 0,6 H, H6 del isómero 8-bromo), 11,05 (s, 0,4 H, H6 del isómero 10-bromo); MS (APCI) *m/z* 291/293 (M+H)⁺.

Ejemplo 17B**(E)-2-metil-5-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)piridina**

Un matraz de fondo redondo de 500 ml seco se cargó con carbonilclorohidrato-tris(trifenilfosfina) rutenio (II) (0,571 g, 0,600 mmol; Aldrich) y tolueno (80 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron pinacolborano (3,19 ml, 22,00 mmol, Aldrich) y 5-etinil-2-metilpiridina (2,343 g, 20 mmol; publicación internacional n° WO2005090333), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con éter, a continuación el extracto se lavó con agua, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo, 3:1) para dar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (s, 12 H), 2,55 (s, 3 H), 6,19 (d, J = 19,0 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 246 (M+H)⁺.

Ejemplo 17C**8-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

El producto del Ejemplo 17A (145 mg, 0,50 mmol) y el producto del Ejemplo 17B (183 mg, 0,75 mmol) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar una mezcla del compuesto del título y su isómero sustituido en la posición 10. Estos se separaron mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 mm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 20-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título puro: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,00 - 2,21 (m, 4 H), 2,53 (s, 3 H), 3,00 - 3,06 (pent, J = 2,6 Hz, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, J = 12,4, 7,8 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,1-2,3 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); MS (DCI) *m/z* 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 18**10-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

La purificación mediante HPLC de fase inversa de la mezcla descrita en el Ejemplo 17C también proporcionó en compuesto del título sustituido en la posición 10: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,98 - 2,19 (m, 4 H), 2,53 (s, 3 H), 3,04 (ddd, J = 7,1, 4,7, 2,6 Hz, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,25 (ddd, J = 14,3, 9,1-5,3 Hz, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 7,02 - 7,08 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,1-2,3 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

7-[(E)-2-fenilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol

El producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,34 mmol) y ácido (E)-feniletenilborónico (56 mg, 0,38 mmol; Aldrich) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,03-2,18 (m, 4 H), 3,04 - 3,13 (m, 2 H), 3,13 - 3,18 (m, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,197,28 (m, 3 H), 7,32 - 7,41 (m, 3 H), 7,60 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,62 - 7,65 (m, 2 H); MS (DCI) *m/z* 315 (M+H)⁺.

Ejemplo 20**7-{[4-(trifluorometoxi)fenil]etnil}-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

El producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,34 mmol), 4-(trifluorometoxi)fenilacetileno (192 mg, 1,03 mmol; Aldrich) y MgSO₄(83 mg, 0,69 mmol) se combinaron y procesaron como se describe en el Ejemplo 3 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,00 - 2,24 (m, 4 H), 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 3,17 - 3,21 (m, 1 H), 3,25 (ddd, J = 14,2, 8,4, 6,1 Hz, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,35 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 21**7- (piridin-4-iletinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

El producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,34 mmol), clorhidrato de 4-etinilpiridina (144 mg, 1,03 mmol; Aldrich) y MgSO₄(83 mg, 0,69 mmol) se combinaron y procesaron como se describe en el Ejemplo 3 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,05 - 2,16 (m, 4 H), 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 3,18 - 3,22 (m, 1 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,66 (m, 2 H), 8,53 - 8,58 (m, 2 H); MS (APCI) *m/z* 314 (M+H)⁺.

Ejemplo 22**8-[(6-metilpiridin-3-il)etnil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

El producto del Ejemplo 17A (412 mg, 1,42 mmol), (144 mg, 1,03 mmol; Aldrich), 5-etinil-2-metilpiridina (265 mg, 2,26 mmol; publicación Internacional n° WO2005090333) y MgSO₄ (85 mg, 0,71 mmol) se combinaron y procesaron como se describe en el Ejemplo 3 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,03 - 2,16 (m, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 3,02 - 3,14 (m, 3 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,48 (m, 1 H), 7,82 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 23**10-[(6-metilpiridin-3-il)etnil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

La purificación mediante HPLC de fase inversa del Ejemplo 22 también proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol- *d*₄) δ ppm 2,02 - 2,17 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 3,04 (ddd, J = 7,2, 4,6, 2,6 Hz, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 2 H), 3,25 (ddd, J = 14,2, 8,9, 5,3 Hz, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 7,02 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1 H), 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 24**9-fluoro-7-[(6-metilpiridin-3-il)etnil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol****Ejemplo 24A****7-bromo-9-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-*b*]indol**

Clorhidrato de (2-bromo-4-fluorofenil)hidrazina (1,14 g, 4,72 mmol; enamina) se suspendió en HCl-ácido acético (1,0 M, 25 ml; Aldrich). El producto del Ejemplo 1A (684 mg, 4,91 mmol) se añadió y la reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Después, la reacción se dejó enfriar a temperatura y después se concentró. El producto se trituró con acetonitrilo y se aisló por filtración, lavando con una cantidad adicional de acetonitrilo (2x10 ml). El sólido se repartió entre NaOH 1,0 M (50 ml) y CHCl₃ (3x50 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 2,05-2,11 (m, 4H), 3,01-3,14 (m, 3H), 3,19-3,26 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,96-7,04 (m, 2H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 309/311 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₁₄H₁₄BrFN₂: C, 54,39; H, 4,56; N, 9,06. Encontrado: C, 54,04; H, 4,28; N, 8,90.

Ejemplo 24B

9-fluoro-7-[(6-metilpiridin-3-il)etnil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-ib]indol

El producto del Ejemplo 24A (148,6 mg, 0,48 mmol) y 5-etnil-2-metilpiridina (92,5 mg, 0,790 mmol; publicación internacional n° WO2005090333) se procesaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3 para dar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,07-2,13 (m, 4H), 2,48-2,61 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 25**9-fluoro-7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

El producto del Ejemplo 24A (105,4 mg, 0,34 mmol) y el producto del Ejemplo 17B (124,9 mg, 0,510 mmol) se procesaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 4. La purificación mediante HPLC de fase inversa (columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD 30x100 mm, caudal 40 ml/minuto, gradiente 5-95 % de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 15 minutos) consiguió el compuesto del título como el trifluoroacetato: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,30-2,46 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,15 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,7, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 8,71 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 348 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₂H₂₂FN₃•TFA•1,1 H₂O: C, 47,41; H, 3,87; N, 5,92. Encontrado: C, 47,20; H, 3,62; N, 5,75.

Ejemplo 26**7-(benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

En una atmósfera de nitrógeno, (2-(benciloxi)fenil)hidrazina (214 mg, 1,0 mmol, publicación internacional n° WO2009001129) se mezcló con el producto del Ejemplo 1A (139 mg, 1,0 mmol) y ácido sulfúrico (0,2 ml, 3,76 mmol; J.T.Baker) en dioxano seco (10 ml). A continuación, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas en un tubo precintado. La mezcla se concentró y se basificó con NaOH 1.0 M y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La fase orgánica concentró y se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 μm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 20-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,01 - 2,13 (m, 4 H), 3,01 - 3,13 (m, 3 H), 3,17 - 3,28 (m, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 5,21 (s, 2 H), 6,66 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 6,83 - 6,93 (m, 2 H), 7,28 - 7,41 (m, 3 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 27**7-quinolin-6-il-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

7-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol (146 mg, 0,5 mmol, Ejemplo 1B) se acopló con el éster de pinacol del ácido 6-quinolinaborónico (191 mg, 0,75 mmol, Aldrich) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. La purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 μm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 40-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] proporcionó el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,99 - 2,18 (m, 4 H) 3,02 - 3,30 (m, 5 H) 4,29 (s, 2 H) 7,10 - 7,24 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H) 7,58 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 8,13 - 8,22 (m, 2 H) 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H) 8,86 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 28**2-ósido de 7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

Una disolución acuosa de H₂O₂ (50 %, 0, 2 ml, 2,91 mmol) se añadió a temperatura ambiente a una suspensión del producto del Ejemplo 1D (60 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml). Tras 1 hora, la reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada Na₂S₂O₃ y se agitó durante 1 hora más. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x25 ml, que contenía aproximadamente 2 ml de CH₃OH). La combinación de extractos se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, se eluyó con un gradiente 5-50 % de 14 M hidróxido de amonio-metanol-diclorometano (2:20:78) en diclorometano), y se purificó adicionalmente mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 mm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 5-95 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,18 - 2,33 (m, 2 H), 2,38 - 2,53 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 3,25 - 3,32 (m, 1 H), 3,67 - 3,89 (m, 4 H), 4,85 (s, 2 H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 16,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 8,1-2,2 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); MS (+ESI) *m/z* 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 29**7-[(E)-2-(pirimidin-5-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol****5 Ejemplo 29A****5-vinilpirimidina**

Una suspensión del complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (2,41 g, 10 mmol; Aldrich), 5-bromopirimidina (1,59 g, 10 mmol; Aldrich), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,35 g, 0,5 mmol; Aldrich) y carbonato de sodio (2,65 g, 25 mmol) en una mezcla disolvente de 2-propanol (15 ml) y agua (5 ml) se purgó con nitrógeno y a continuación se agitó a 100 °C durante 2 horas en un tubo precintado. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre CH₂Cl₂ (2x200 ml) y agua (200 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 20-50 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)]. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en primer lugar en un rotavapor para eliminar la mayoría del metanol y después se repartió entre carbonato de sodio (1,0 M, 100 ml) y CH₂Cl₂ (2x200 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó (sulfato de sodio) y se concentró en el rotavapor para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 5,54 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 6,07 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 17,8, 11,1 Hz, 1 H), 8,87 (s, 2 H), 9,02 (s, 1 H); MS (APCI) *m/z* 107 (M+H)⁺.

Ejemplo 29B**7-[(E)-2-(pirimidin-5-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

El producto del Ejemplo 1B (265 mg, 0,91 mmol), el producto del Ejemplo 29A (193 mg, 1,82 mmol) y sulfato de magnesio (55 mg, 0,46 mmol) se combinaron y procesaron como se describe en el Ejemplo 1D para proporcionar el compuesto del título como el compuesto que se eluía más lentamente: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,04 - 2,20 (m, 4 H), 3,04 - 3,17 (m, 3 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 9,04 (s, 2 H); MS (APCI) *m/z* 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 30**7-[(Z)-2-(pirimidin-5-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

La purificación mediante HPLC de fase inversa del Ejemplo 29 también proporcionó el compuesto del título como el compuesto que se eluía más rápido: RMN ¹H(500 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,96 - 2,10 (m, 4 H), 2,95 - 3,01 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 2 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 6,70 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 6,89 - 6,96 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 7,6, 0,6 Hz, 1 H), 8,45 (s, 2 H), 8,83 (s, 1 H); MS (APCI) *m/z* 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 31**7-[(Z)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

El producto del Ejemplo 3 (100,9 mg, 0,308 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). El catalizador de Lindlar (Pd al 5 % sobre CaCO₃ envenenado con plomo, Aldrich, 9,8 mg) se añadió a la mezcla de reacción. El matraz de reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se purgó con hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm, 101,3 kPa) a temperatura ambiente durante 3 horas. El matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 20-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,01-2,10 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,97-3,13 (m, 3H), 3,21-3,26 (m, 2H), 2,6 (s, 2H), 6,69 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 6,99 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H) 7,44 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H); MS (APCI) *m/z* 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 32**9-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-b]indol****60 Ejemplo 32A****9-bromo-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-b]indol**

La mezcla de reacción bruta se obtuvo como se describe en el Ejemplo 1B. El análisis mediante HPLC analítica [Phenomenex® Luna® Combi-HTS C8(2) 5 µm 100A (2,1x30 mm), con un gradiente de 10-100 % de acetonitrilo (A) y

ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B) a un caudal de 2,0 ml/minuto durante 3 minutos (0-0,1 minuto 10 % A, 0,1-2,6 minutos 10-100 % A)] identificó el producto del Ejemplo 1B como el producto principal (tiempo de retención 1,77 minutos) y el compuesto del título como el producto minoritario (tiempo de retención 1,95 minutos). La mezcla de reacción bruta se disolvió en dimetilsulfóxido y a continuación se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD 30x100 mm, caudal 40 ml/minuto, gradiente de 20-99 % de metanol en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 20 minutos) para dar una fracción principal que contenía el producto del Ejemplo 1B y una fracción minoritaria que contenía el compuesto del título. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se repartieron entre CHCl₃/2-propanol (4:1, 2x200 ml) y carbonato de sodio 1,0 M (200 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,92 - 2,13 (m, 4 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,19 - 3,28 (m, 3 H), 4,28 (s, 2 H), 6,88 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 7,6, 0,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 291/293 (M+H)⁺.

Ejemplo 32B

9-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-b]indol

El producto del Ejemplo 17B (105 mg, 0,43 mmol) y el producto del Ejemplo 32A (125 mg, 0,43 mmol) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,95 - 2,14 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 3,21 - 3,30 (m, 3 H), 4,32 (s, 2 H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,1-2,3 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

9-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-b]indol

El producto del Ejemplo 32B (80 mg, 0,24 mmol) se procesó como se describe en el Ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,91 - 2,16 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,93 - 3,04 (m, 3 H), 3,04 - 3,14 (m, 3 H), 3,20 - 3,28 (m, 3 H), 4,27 (s, 2 H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,83 - 6,91 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); MS (APCI) *m/z* 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

7-[(E)-2-piridin-3-ilvinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

Una mezcla de bis(tri-*n*-butilfosfino)paladio (18,4 mg, 0,036 mmol; Strem), 3-vinilpiridina (123 mg, 0,52 mmol; TCI-US), *t*-butoxido de sodio (87 mg, 0,90 mmol; Aldrich) y el producto del Ejemplo 1B (105 mg, 0,36 mmol) se combinó con 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se purgó con una corriente de nitrógeno durante 2 minutos, a continuación se agitó a 85 °C en un tubo sellado. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sulfato de magnesio (43 mg, 0,36 mmol) y la 3-vinilpiridina (85 mg, 0,36 mmol; TCI-US) se añadieron a la mezcla de reacción que se purgó de nuevo con nitrógeno, se precintó y se agitó a 100 °C durante 24 horas en un tubo precintado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una placa fritada de microfibras de vidrio, se lavó con metanol (2 ml) y se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 30-100 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 2,01 - 2,18 (m, 4 H), 3,02 - 3,12 (m, 2 H), 3,14 (pent, J = 3,4 Hz, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 8,07 - 8,15 (m, 1 H), 8,38 (dd, J = 4,6, 0,9 Hz, 1 H), 8,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H); MS (APCI) *m/z* 316 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

8-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2,6-metanoazocino[4,3-b]indol

Ejemplo 35A

1-(3-etoxi-3-oxopropil)piperidina-3-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujo nipecotato de etilo (8,0 ml, 51,5 mmol, Aldrich) y acrilato de etilo (6,0 ml, 55,4 mmol, Aldrich). El matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas. El exceso de acrilato de etilo se eliminó a presión reducida. El residuo restante se purificó por destilación (0,9 Torr, 120 Pa 122 °C) para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23-1,27 (m, 6H), 1,41-1,59 (m, 2H), 1,69-1,74 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,05 (td, J = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 2,05 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,46-2,56 (m, 3H), 2,69-2,76 (m, 3H), 2,95-2,98 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 4H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 14,14, 14,15, 24,51, 26,78, 32,61, 41,80, 53,37, 53,79, 55,12, 60,28, 60,23, 172,50, 174,03; MS (DCI/NH₃) *m/z* 258 (M+H)⁺.

Ejemplo 35B**1-azabicyclo[3.3.1]nonan-4-ona**

5 Una suspensión de terc-butoxido de potasio (12,03 g, 107 mmol; Aldrich) en tolueno (200 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 15 minutos, a continuación se añadió una disolución de 1-(3-etoxi-3-oxopropil)piperidina-3-carboxilato de etilo (10,70 g, 41,6 mmol; Ejemplo 35A) en tolueno (50 ml) gota a gota durante 2 horas a la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Tras finalizar la adición, la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas más, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con agua (3x50 ml). El
 10 combinado de capas acuosas se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (40 ml), y a continuación se calentó a temperatura de reflujo durante 22 horas. La reacción se basificó con hidróxido potásico al 45 % en peso (~35 ml) y se extrajo con cloroformo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 - 1,81 (m, 2 H), 1,90 - 1,96 (m, 2 H), 2,39 - 2,43 (m, 1 H), 2,49 - 2,54 (m, 2 H), 3,08 - 3,41 (m, 6 H); MS (DCI/NH₃) m/z 140 (M+H)⁺.

Ejemplo 35C**8-bromo-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2,6-metanoazepimo[4,3-b]indol**

20 1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-4-ona (1,38 g, 9,91 mmol; Ejemplo 35B) y clorhidrato de 3-bromofenilhidrazona (2,23 g, 9,98 mmol; Aldrich) se suspendieron en HCl *M* HCl en ácido acético (30 ml; Aldrich). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas para obtener una disolución. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo (20 ml), que se calentó a temperatura de reflujo durante poco tiempo, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El sólido en suspensión se aisló mediante filtración y se lavó con una
 25 cantidad adicional de acetonitrilo (10x2 ml) para proporcionar un sólido (3,03 g). Este material se disolvió en NaOH 1 *M* (50 ml) y se extrajo con cloroformo (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26-1,30 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 2H), 2,99-3,16 (m, 4H), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,90 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 291 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₁₄H₁₅BrN₂: C, 57,75; H, 5,19; N, 9,62. Encontrado: C, 57,84; H, 5,33; N, 9,47.

EJEMPLO 35D**8- [(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2,6-metanoazocino[4,3-b]indol**

35 el producto del Ejemplo 35C (150,4 mg, 0,517 mmol) y el producto del Ejemplo 17B (176,3 mg, 0,719 mmol) se procesaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 4. La purificación mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 20-99 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 *M*, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] proporcionó el
 40 compuesto del título: RMN ¹H(300 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,53-1,60 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,33-3,54 (m, 5H), 4,27 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1-2,0 Hz, 1H); MS (DCI/NH₃) m/z 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 36**(c/s)-7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6,10b-hexahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

50 El producto del Ejemplo 1D (100 mg, 0,30 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (3,0 ml) y se agitó a -30 °C. Una disolución de cianoborohidruro de sodio (120 mg, 1,82 mmol; Acros) en metanol (1,0 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió metanol (30 ml) a la reacción, que se concentró a vacío (repetir dos veces). El producto bruto se redisolvió en metanol y se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 20-60 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 *M*, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto
 55 del título: RMN ¹H(400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 1,87 - 1,96 (m, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,80 - 2,87 (m, 2 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,54 - 3,64 (m, 1 H), 4,19 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1 H), 6,63 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,88 - 6,93 (m, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 3 H), 7,94 (dd, J = 8,1-2,3 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 37**7-(6-metilpiridin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol**

65 El producto del Ejemplo 1B (123 mg, 0,42 mmol) y éster de pinacol del ácido 6-metilpiridina-3-borónico (111 mg, 0,51 mmol; Synthonyx) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN

^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,01 - 2,17 (m, 4 H), 2,60 (s, 3 H), 3,03 - 3,14 (m, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 7,03 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,96 (dd, $J = 7,9$, 2,4 Hz, 1 H), 8,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H); MS (APCI) m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Ejemplo 38

7-(pirimidin-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-ib]indol

10 El producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,32 mmol) y ácido pirimidina-5-borónico (64 mg, 0,52 mmol; MayBridge) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,01 - 2,17 (m, 4 H), 2,60 (s, 3 H), 3,03 - 3,14 (m, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 7,03 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,96 (dd, $J = 7,9$, 2,4 Hz, 1 H), 8,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo 39

7-(piridin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-ib]indol

20 El producto del Ejemplo 1B (80 mg, 0,28 mmol) y ácido pirimidina-3-borónico (36 mg, 0,29 mmol; Aldrich) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,00 - 2,14 (m, 4 H), 3,01 - 3,15 (m, 3 H), 3,20 - 3,28 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,37 (dd, $J = 7,5$, 1,4 Hz, 1 H), 7,56 (dd, $J = 7,8$, 5,1 Hz, 1 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 8,55 (dd, $J = 4,9$, 1,5 Hz, 1 H), 8,77 - 8,79 (m, 1 H); MS (ESI+) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Ejemplo 40

7-(piridin-4-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

30 El producto del Ejemplo 1B (100 mg, 0,34 mmol) y ácido piridina-4-borónico (52 mg, 0,38 mmol; Aldrich) se procesaron como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar el compuesto del título: RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 2,06 - 2,17 (m, 4 H), 3,06 - 3,18 (m, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,20 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,74 (m, 2 H), 8,58 - 8,64 (m, 2 H); MS (APCI) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 41

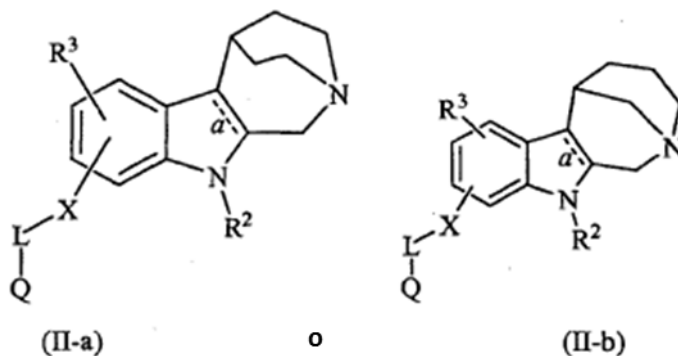
35

7-(quinolin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol

40 Una suspensión del producto del Ejemplo 1B (150 mg, 0,52 mmol), ácido 3-quinolinaborónico (102 mg, 0,59 mmol; Aldrich), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18 mg, 0,026 mmol; Aldrich) y carbonato de sodio 1,0 M (1,3 ml) en 2-propanol (3,8 ml) se purgó con nitrógeno y a continuación se agitó a 80 °C durante 1 hora en un tubo precintado. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre CHCl_3 (2x30 ml) y carbonato de sodio 1,0 M (50 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó (sulfato sódico) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 μm , 30x 100 mm, caudal 40 ml/minuto, 40-100 % gradiente de metanol en tampón (disolución acuosa de bicarbonato de amonio 0,1 M, ajustada a pH 10 con hidróxido de amonio)] para dar el compuesto del título: RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 1,98 - 2,16 (m, 4 H), 3,02 - 3,14 (m, 3 H), 3,25 (ddd, $J = 14,1$, 8,8, 5,5 Hz, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 7,39 (dd, $J = 7,3$, 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, $J = 8,1$, 7,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,79 (ddd, $J = 8,5$, 6,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J = 8,2$, 0,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 9,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50 Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones dentro del alcance de la invención, que está definida de manera exclusiva por las reivindicaciones adjuntas.

Chemical structures (II) and (III) are shown. Structure (II) is a substituted indole derivative. It features an indole ring system with a substituent $X-L-Q$ at the 3-position and a fused ring system at the 2-position. The fused ring system contains a nitrogen atom and is labeled with R^3 , a , n , m , and k . Structure (III) is a similar substituted indole derivative, but the fused ring system is labeled with R^3 , a , n , m , and h .



donde a, R², R³, X, L, y Q, son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_p-$.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{q1}-[(\text{CR}^c)]=(\text{CR}^d)]-(\text{CR}^a)-[\text{C}(\text{R}^b)]_{q2}-$.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R² es hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde L es $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r1}-[\text{C}=\text{C}]-[\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)]_{r2}-$.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde X y L tomados juntos son un enlace.

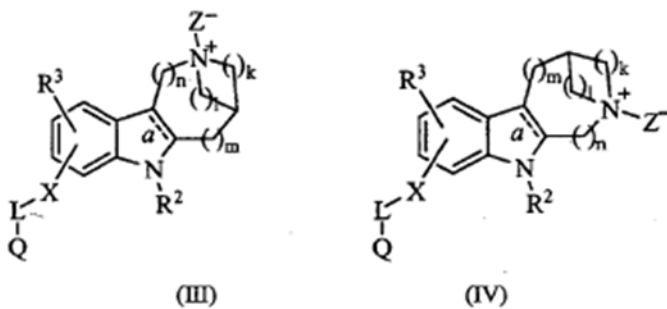
8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, donde R³ es hidrógeno.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, donde R³ es halógeno.

10. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, donde R³ es C₁-C₅ haloalquilo.

11. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, donde R³ es alcoxi C₁-C₅, haloalcoxi C₁-C₅-, o ciano.

12. Un compuesto de fórmula (III) o (IV), que comprende:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde a, h, k, m, n, R², R³, X, L, y Q son como se han definido en la reivindicación 1 y Z es O o BH₃.

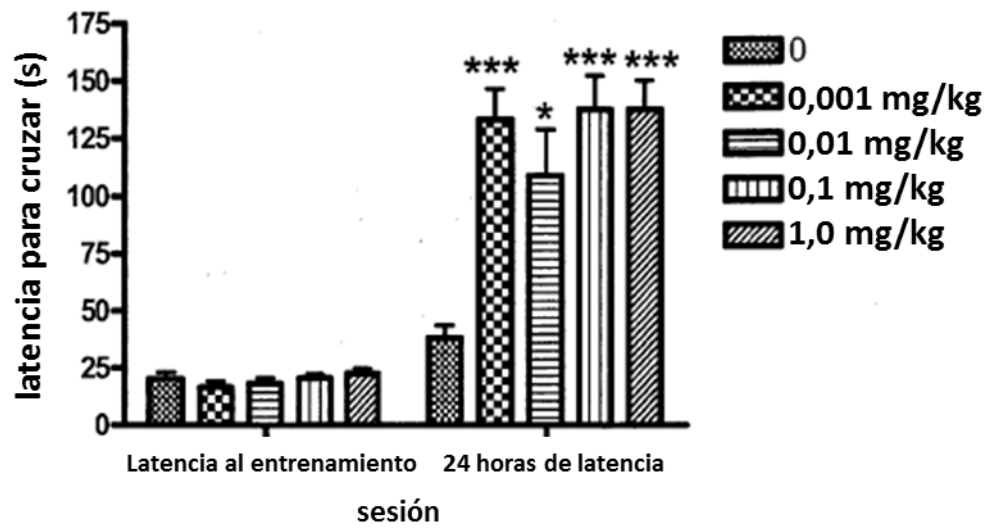
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, reivindicación 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 7-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
- 7-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
- 7-(((6-metilpiridin-3-il)etil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
- 7-(((E)-2-(4-clorofenil)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
- 7-(((1E)-5-fenilpent-1-enil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
- 7-(((E)-2-tien-3-ilvinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
- 7-(((5-fenilpentil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;

- 9-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 9-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((E)-2-(4-fluorofenil)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((E)-2-pirimidin-5-ilvinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 5 7-(((E)-2-pirimidin-5-ilvinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-((piridin-3-iletinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((E)-2-(2,4-difluorofenil)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((E)-2-(3-fluorofenil)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-[2-(3-fluorofenil)etil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 10 8-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 10-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((E)-2-fenilvinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-([4-(trifluorometoxi)fenil]etinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-((piridin-4-iletinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 15 8-(((6-metilpiridin-3-il)etinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 10-(((6-metilpiridin-3-il)etinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 9-fluoro-7-[(6-metilpiridin-3-il)etinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 9-fluoro-7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-((benciloxi)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 20 7-quinolin-6-il-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 2-óxido de 7-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((E)-2-pirimidin-5-ilvinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((Z)-2-pirimidin-5-ilvinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-(((Z)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 25 9-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-b]indol;
 9-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-3,4,5,10-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[3,4-b]indol;
 7-(((E)-2-piridin-3-ilvinil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 8-(((E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil)-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2,6-metanoazocino[4,3-b]indol;
 (cis)-7-[(E)-2-(6-metilpiridin-3-il)vinil]-3,4,5,5a,6,10b-hexahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 30 7-((6-metilpiridin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-((pirimidin-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-((piridin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-((piridin-4-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol;
 7-((quinolin-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-2,5-etanoazepino[4,3-b]indol.
14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o fórmula (III) o fórmula (IV) de acuerdo con la reivindicación 12.
15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) de acuerdo con la reivindicación 12 o una de sus sales terapéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

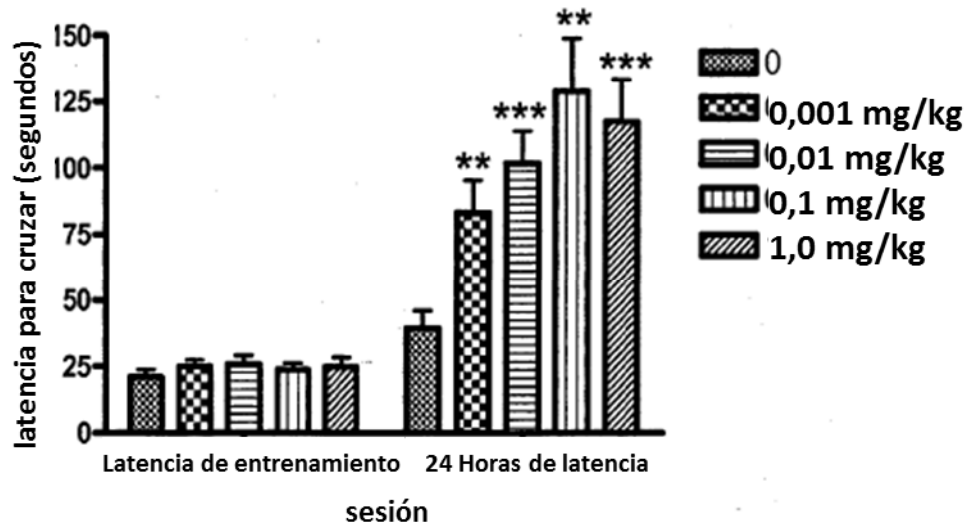
Ejemplo 1: Evitación de la inhibición en ratón



* p<0,05
*** P<0,001

Figura 2

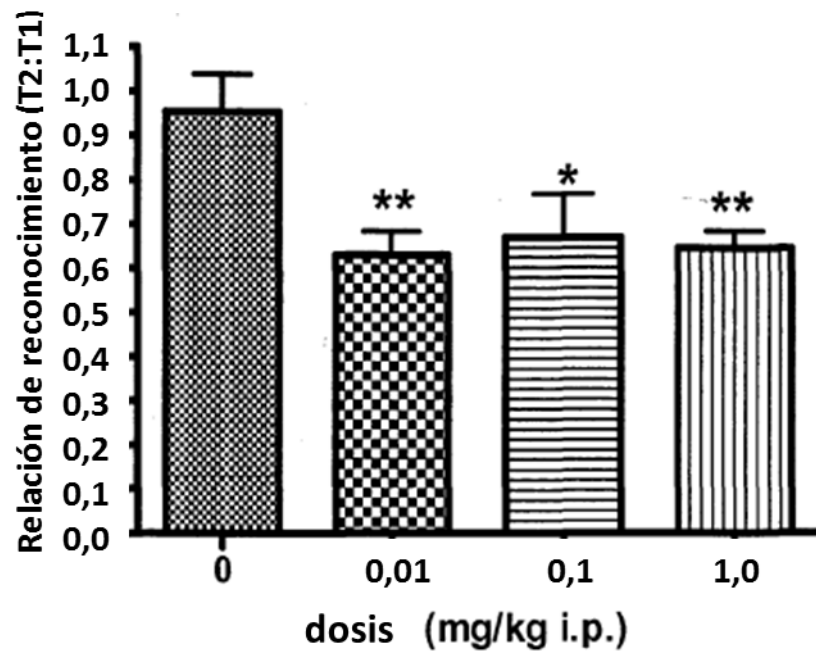
Ejemplo 3: Evitación de la inhibición en ratón



** p<0,01
*** p<0,001

Figura 3

Ejemplo 1: Reconocimiento social en ratas



* $p < 0,05$
** $p < 0,01$