(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 539 178**

(51) Int. CI.:

C07D 209/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12730282 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2714658**

(54) Título: **Nuevos inhibidores híbridos de colinesterasa**

(30) Prioridad:

03.06.2011 PL 39511311
04.04.2012 PL 39873112

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2015

(73) Titular/es:

UNIWERSYTET WARSZAWSKI (50.0%)
Ul. Krakowskie Przedmiescie 26/28
00-927 Warszawa, PL y
CENTRUM MEDYCZNE KSZTALCENIA PODYPLOMOWEGO (50.0%)

(72) Inventor/es:

ZAWADZKA, ANNA;
CZARNOCKI, ZBIGNIEW;
LOZINSKA, IWONA;
MOLEDA, ZUZANNA y
PANASIEWICZ, MIROSLAWA

(74) Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

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

Nuevos inhibidores híbridos de colinesterasa

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a nuevos inhibidores híbridos de colinesterasa

[0002] Los nuevos compuestos, que contienen la melatonina o su unidad de productos de oxidación y unidad de tetrahidroacridina unida a través de un enlace de carbamato se pueden usar para el alivio y/o tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

[0003] La enfermedad de Alzheimer (AD) es el tipo más habitual de demencia en las personas de mayor edad. En la década de 1990, aproximadamente 15 millones de personas padecieron AD (Hebert L.E., Scherr P.A., Beckett L.A. *et al.*; J. Am. Med. Assoc. 1995, 273, 1354-1359), y la OMS calcula que si se mantiene la tendencia actual, este número se duplicará hacia 2020 (Dufouil C., Alperovitch A.; Rev. Prat. 2005, 55, 1869-1878). Los síntomas de la enfermedad son disfunciones cognitivas y de comportamiento y pérdida de memoria progresiva.

[0004] A pesar de la investigación muy intensa, no existe una terapia causal eficaz para AD hasta el momento, y el tratamiento se centra solamente en el alivio de los síntomas. Una de las estrategias terapéuticas principales se basa en la suposición de que el aumento de la cantidad de la acetilcolina neurotransmisora, conduce a un mejor uso de las neuronas colinérgicas, que a su vez ralentizan la evolución de la enfermedad. Este objetivo se puede conseguir mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa (Bartus R.T., Dean R.L., Beer B. *et al.*; Science 1982, 217, 408-417). Recientemente, quedó claro que la butirilocolinesterasa también participa en el control de la neurotransmisión. En un cerebro sano, la acetilocolinesterasa representa un 80 % de la actividad colinestérica total. En el caso de las personas que padecen AD, su actividad disminuye a aproximadamente un 60 % del valor inicial, a la vez que aumenta el papel de la butirilcolinesterasa (Greig N.H., Utsuki T., Yu Q.S.; Curr. Med. Res. Opin. 2001, 17, 159-165). Por lo tanto, parece que una estrategia dirigida a la inhibición de la actividad de la butirilcolinesterasa o ambas enzimas simultáneamente puede producir efectos terapéuticos mucho mejores.

[0005] Los cambios característicos en el cerebro de los pacientes con AD son placas de β-amiloides y ovillos neurofibrilares, acompañados por neurodegeneración. Además, se pueden encontrar grandes cantidades de colinesterasas, en particular butirilcolinesterasa, tanto en placas de β-amiloides como en ovillos neurofibrilares (Guillozet A.L. Smiley J.F., Mash D.C. *et al.*; Ann. Neurol. 1997, 42, 909-918). Por lo tanto, las colinesterasas se pueden ver implicadas en la formación de placas y ovillos y además aumentar su toxicidad, activando la microglía e hidrolizando la acetilcolina (Greig N.H., Utsuki T., Yu Q.S.; Curr. Med. Res. Opin. 2001, 17, 159-165).

[0006] Por lo tanto, parece que la inhibición de colinesterasas no solamente puede mejorar el funcionamiento del sistema colinérgico dañado, sino que también prevé prevenir su degeneración adicional.

[0007] Los compuestos usados hasta el momento en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer son la tacrina, retirada del mercado debido a efectos secundarios graves, y posteriormente compuestos menos tóxicos del mismo mecanismo de acción, entre ellos donepezilo, rivastigmina y galantamina. Estos compuestos se diferencia en la especificidad de acción; el donepezilo inhibe solamente la acetilcolinesterasa mientras que la rivastigmina actúa frente a ambas enzimas, presentando de este modo una eficacia más elevada.

[0008] En los últimos diez años, la investigación de los nuevos inhibidores de colinesterasa se amplió para incluir un grupo denominados fármacos híbridos – compuestos que combinan en sus estructuras dos fragmentos, un fármaco conocido y su copia otros fármacos diferentes. Estas estructuras híbridas presentan una actividad mucho más elevada en comparación con sus precursores 'no híbridos', al mostrar a menudo un efecto sinérgico de la acción.

[0009] La publicación de la solicitud de patente internacional WO 2004/032929 describe compuestos que contienen en su estructura el anillo de tetrahidroacridina, que actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa de sitio doble, especialmente útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos tales como demencia senil, demencia cerebrovascular, alteración leve de la cognición, trastorno por déficit de atención, y/o enfermedad de demencia neurodegenerativa con agregaciones anómalas de proteína tal como en especial en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, o enfermedades priónicas, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinher. Entre los compuestos que se describen, existen estructuras que contienen anillo de tetrahidroacridina, de los cuales el grupo amina se conecta con el anillo de benceno de indanona o indanodiona a través de un conector de alquilo, que contiene posiblemente grupos amino o amida.

[0010] El estrés oxidativo es otro factor importante implicado en las enfermedades neurodegenerativas. Por lo

tanto, el uso de los compuestos que presentan propiedades antioxidantes puede tener un efecto beneficioso (Floyd R.A., Hensley K., Neurobiol. Aging 2002, 23, 795-807). Uno de los antioxidantes importantes de actividad bien documentada es la melatonina endógena (Reiter R.J. *et al,* Acta. Biochim. Pol. 2003, 50, 1129-1146).

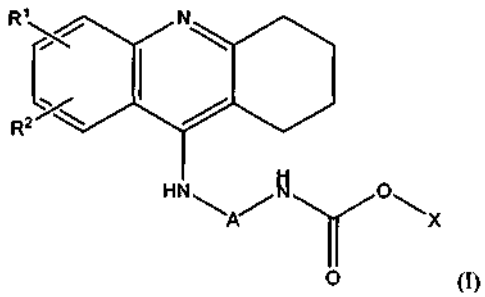
[0011] El diseño de la combinación de las unidades de melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) y de tetrahidroacridina se exploró en los trabajos de Rodriguez-Franco M.I. y colaboradores (J. Med. Chem. 2006, 49, 459-462 y Chem. Med. Chem. 2009, 4, 828-841), que desarrollaron compuestos híbridos que contienen enlace de amida. Estos compuestos, que son ésteres de 2-(1*H*-indol-3-il)etilo del ácido [(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)alquil] carbámico, también descritos en la publicación de la solicitud de patente internacional WO 2005/005413, presentan la actividad hacia la inhibición de las colinesterasas y además tienen actividades antioxidantes y previenen la agregación de Aβ (β-amiloide), y por lo tanto actúan como neuroprotectores.

[0012] Los autores de la presente invención demostraron en sus trabajos anteriores (Siwicka A., Moleda Z., Wojtasiewicz K., Zawadzka A., Maurin *J*.K., Panasiewicz M., Pacuszka T., Czarnocki Z.; J. Pineal Research 2008, 45, 40-49 y Moleda Z., Wojtasiewicz K., Panasiewicz M., Czarnocki Z.; J. Pineal Research 2010, 49, 55-59) que los derivados de fenil- y alquil-carbamato de melatonina y productos de su oxidación con oxígeno singlete presentan actividad inhibitoria de colinesterasa.

[0013] La idea del uso del método de sustitución de melatonina y sus productos de oxidación a través de un enlace de carbamato que implica el átomo de oxígeno fenólico ha llevado a los autores de la presente invención a obtener nuevos compuestos. Estos compuestos presentan una actividad inhibitoria de la colinesterasa mucho más elevada que los derivados descritos anteriormente que contienen unidades de melatonina o sus productos de oxidación o compuestos en los que las unidades de melatonina y tetrahidroacridina se conectan a través de un conector que contiene un enlace de amida.

Descripción de la invención

[0014] La presente invención proporciona los inhibidores de colinesterasa de la estructura híbrida presentada mediante la fórmula general (I)



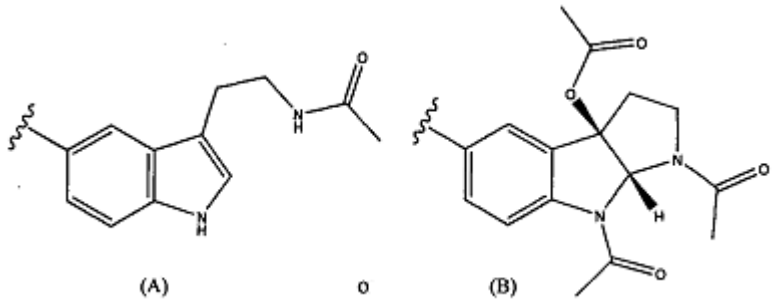
(I)

en la que:

A representa el grupo alquilo C_2-C_{14} lineal o ramificado,

R^1, R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_3,

X representa un radical de fórmula (A) o (B)



(A) o (B)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0015] Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención muestran actividad de inhibición hacia la colinesterasa, y también tienen propiedades antioxidantes y evitan la agregación de Aβ (β-amiloide), por lo tanto pueden ser fármacos neuroprotectores potenciales.

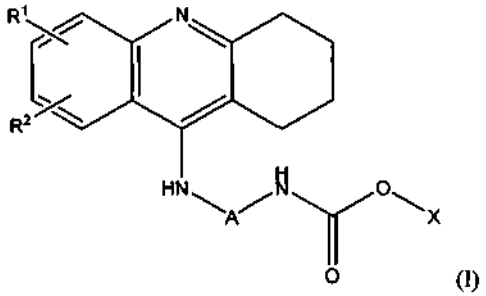
[0016] Por lo tanto, la invención también proporciona el uso de compuestos de fórmula general (I), para la preparación de medicinas para prevención y/o tratamiento de los trastornos neurodegenerativos tales como: demencia senil, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, trastorno por déficit de atención, demencia neurodegenerativa con agregación anómala de proteínas, en particular enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA o enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker en los pacientes diagnosticados.

[0017] Aunque se puede considerar la administración de compuestos de fórmula general (I) *per se*, por lo general se usarán en forma de formulación farmacéutica, apropiada para cada ruta de caso de administración del fármaco.

[0018] Por lo tanto, otro aspecto de la invención es la formulación farmacéutica que contiene el compuesto activo de fórmula (I), en la que X, A, R^1 y R^2 tienen el significado definido anteriormente, en una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0019] Otro aspecto de la invención es el método de tratamiento de un paciente, que comprende una administración del fármaco de acuerdo con las necesidades individuales de tal tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I), en la que X, A, R^1 y R^2 tienen el significado definido anteriormente o su formulación farmacéutica o su forma de dosificación unitaria.

[0020] La invención también proporciona un proceso para la preparación de inhibidores de colinesterasa de fórmula general (I),



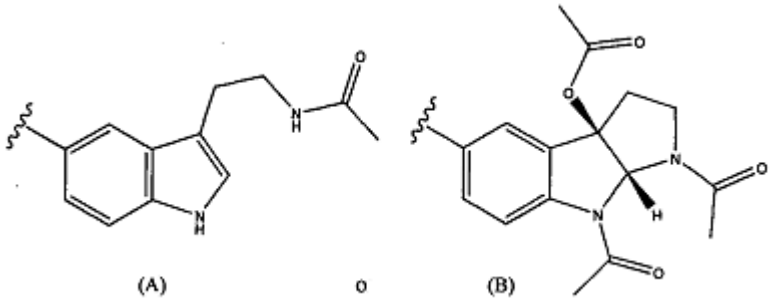
(I)

en la que:

A representa el grupo alquilo C_2-C_{14} lineal o ramificado,

R^1, R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_3,

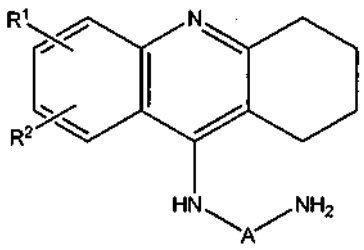
X representa un radical de fórmula (A) o (B)



(A) o (B)

[0021] El proceso implica la obtención de productos deseados a partir de derivados de amina de 1,2,3,4-

tetrahidroacridina de fórmula (III),

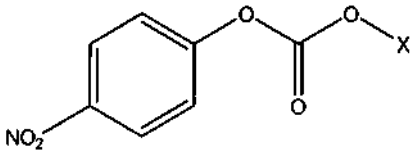


(III)

en la que:

A, R^1 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula general (I).

[0022] Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por reacción de N-acilación del derivado amino de tetrahidroacridina de fórmula (III) con un derivado de éster activo de melatonina o su producto de oxidación, preferentemente derivado de carbonato de 4-nitrofenilo de fórmula (II),



(II)

en la que X tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

[0023] Los derivados de carbonato de 4-nitrofenilo de fórmula (II), en la que X representa un radical de fórmula (A) o (B) son compuestos nuevos y también se incluyen en la presente invención.

Descripción detallada de la invención

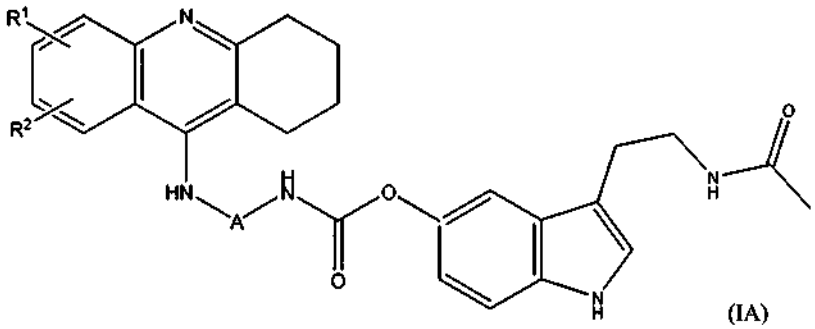
[0024] La expresión "grupo alquilo C_2-C_{14}" usada en el presente documento se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene enlaces no insaturados, que tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

[0025] El término "halógeno" se refiere a elementos químicos del grupo 17 (anteriormente VIIA o VII principal) de la Tabla Periódica - flúor, cloro, bromo y yodo.

[0026] El "grupo alquilo C_1-C_3" se refiere a un grupo alquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono.

[0027] El "grupo alcoxi C_1-C_3" se refiere a un grupo alquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono conectados al anillo de tetrahidroacridina mediante átomo de oxígeno.

[0028] Uno de los grupos de compuestos preferentes de acuerdo con la invención son los que tienen la fórmula (I), en la que X se representa con el grupo (A), A es alquilo C_2-C_{14}, y tanto R^1 como R^2 son átomos de hidrógeno. En este caso, los compuestos se representan con la siguiente fórmula (IA):

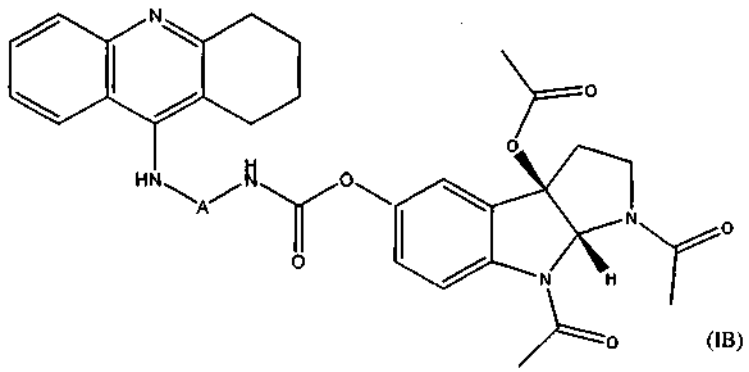


(IA)

[0029] Otro grupo de compuestos preferentes de acuerdo con la invención son los que tienen la fórmula (IA), en la que X se representa con el grupo (A), A es alquilo C_2-C_{14}, R^1 representa un átomo de halógeno sustituido en la posición 6 o 7 del anillo de 1,2,3,4-tetrahidroacridina, y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

[0030] Incluso grupos de compuestos más preferentes de acuerdo con la invención son los que tienen la fórmula (IA), en la que X se representa con el grupo (A), A es alquilo C_2-C_{14}, R^1 representa un átomo de cloro sustituido en la posición 6 o 7 del anillo de 1,2,3,4-tetrahidroacridina, y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

[0031] Otro grupo de compuestos preferentes de la invención son los que tienen la fórmula (I), en la que X se representa con el grupo (B), A es alquilo C_2-C_{14}, tanto R^1 como R^2 son átomos de hidrógeno. En este caso, los compuestos se representan con la siguiente fórmula (IB):



(IB)

[0032] Los compuestos particularmente preferentes de la invención se seleccionan entre el grupo que comprende:

[7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[2-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)etil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[6-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)hexil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

{7-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

{2-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]etil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

acetato de 1,8-diacetil-5-({[7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamoil}oxi)-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo,

acetato de 1,8-diacetil-5-({[6-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)hexil]carbamoil}oxi)-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-b]indol-3a(1*H*)-ilo,

[3-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)propil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[4-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)butil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[5-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)pentil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[8-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)octil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

{7-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

{2-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]etil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[10-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)decil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[12-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)dodecil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo,

{10-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

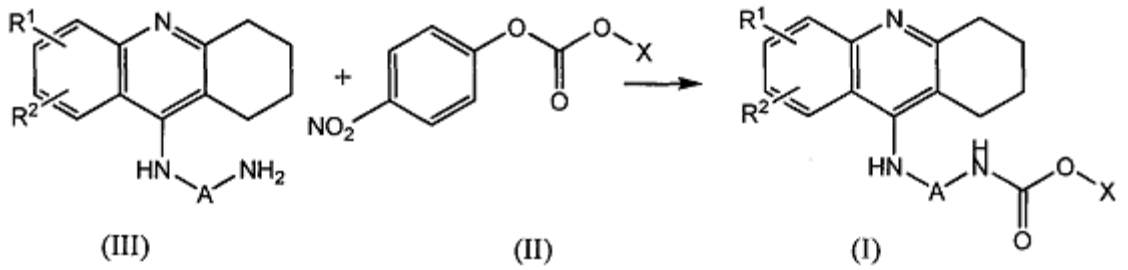
{12-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]dodecil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

{10-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

{12-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]dodecil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo.

[0033] Los compuestos de fórmula (I) en la que X representa un radical de fórmula (A) o (B) se pueden obtener por reacción de N-acilación del derivado amino de tetrahidroacridina de fórmula (III) con un derivado de éster activo de melatonina o su producto de oxidación, preferentemente derivado de carbonato de 4-nitrofenilo de fórmula (II), en la que X tiene el mismo significado que en la fórmula (I), tal como se muestra a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1

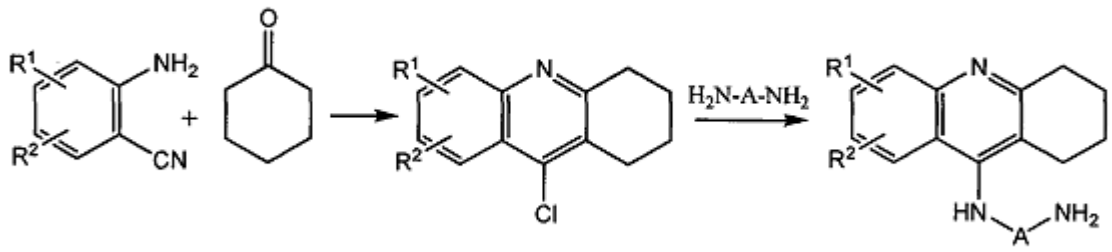


(III) (II) (I)

[0034] Los compuestos de partida para la síntesis de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar con métodos conocidos que se describen en la bibliografía para este tipo de derivados.

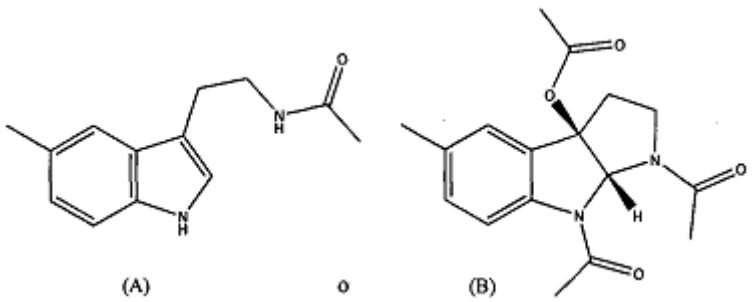
[0035] Los compuestos de partida – derivados de la tetrahidroacridina de fórmula (III), se pueden obtener con métodos que se describen en la bibliografía en Recanatini M. *et al.* J. Med. Chem. 2000, 43, 2007-2018 y Carlier, P. R. *et al*. J. Med. Chem. 1999, 42, 4225-4231, de acuerdo con el Esquema 2. En la primera etapa, el 2-aminobenzonitrilo seleccionado se condensa con ciclohexanona en presencia de $POCl_3$, y a continuación el derivado de 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina resultante se hace reaccionar con la diamina de fórmula H_2N-A-NH_2, en la que A es alquilo C_2-C_{14}.

Esquema 2



(III)

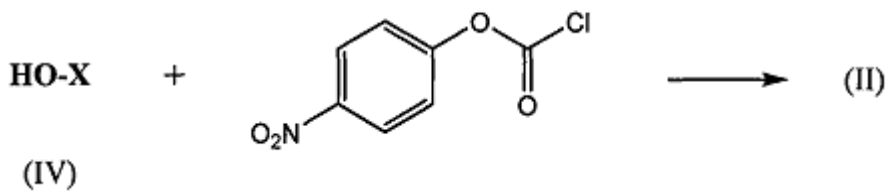
[0036] Los ésteres activos de fórmula (II), en la que X representa un radical de fórmula (A) o (B),



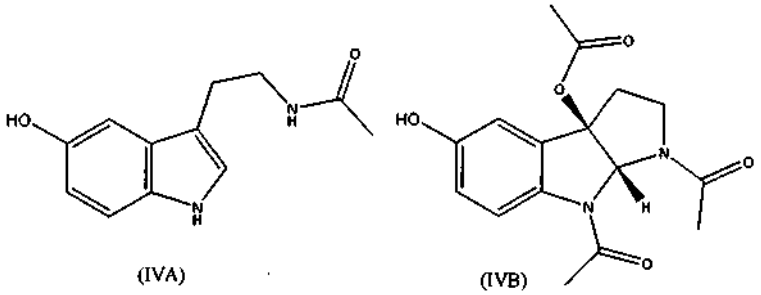
(A) o (B)

se pueden obtener, por ejemplo, en la reacción del cloroformiato de 4-nitrofenilo con hidroxi-derivados de fórmula (IV) que representan respectivamente precursores de compuestos de fórmula (IIA) o (IIB), en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3



[0037] Los compuestos de partida de fórmula (II) se obtienen por esterificación del cloroformiato de 4-nitrofenilo con hidroxi-derivados de melatonina o sus productos de oxidación de fórmula (IVA) y (IVB), respectivamente:



[0038] Los hidroxi-derivados de melatonina de fórmula (IVA) y (IVB) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en las publicaciones: J. Pineal Research 2008, 45, 40-49 y J. Pineal Research 2010, 49, 55-59, El compuesto de fórmula (IVA), N-acetilserotonina, se puede obtener por N-acetilación selectiva de serotonina. Los productos de oxidación de la melatonina de fórmula (IVB) se preparan por ciclación inducida por oxígeno singlete del derivado (IVA), después de la protección de una función hidroxilo con el grupo *terc*-butildimetilsililo (TBDMS). La reacción de ciclación se realiza preferentemente en metanol con la adición de piridina a -78 ºC en presencia de tetrafenilporfirina – el catalizador de oxidación. A continuación, el producto de oxidación se acetila con anhídrido acético en ebullición en presencia de ácido p-toluenosulfónico, seguido de retirada del grupo protector usando fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano.

[0039] Los compuestos de fórmula general (I) pueden estar presentes en la forma racémica, así como enantiómeros puros y/o mezcla de los mismos. Todos los isómeros ópticos de los compuestos de acuerdo con la invención y las mezclas de los mismos están cubiertos con las reivindicaciones presentes. Los enantiómeros, así como sus mezclas racémicas se pueden preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica por medio de métodos de resolución cromatográfica, incluyendo HPLC quiral, y además métodos de resolución enzimática cinética, método de resolución química que implica formación de sal (también sales de adición) o se pueden sintetizar con el uso de los auxiliares o adyuvantes quirales apropiados o mediante la síntesis estereoselectiva.

[0040] Los compuestos de fórmula general (I) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables (sales de adición) con ácidos. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que se permiten en un tratamiento médico de seres humanos. Ejemplos de estos ácidos son los que siguen a continuación: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fumárico, maleínico, glicólico, láctico, adipínico, ascórbico, salicílico, succínico, tartárico, acético, fórmico, benzoico, cítrico, malónico, málico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, y bencenosulfónico. Otros ácidos tales como ácido oxálico pueden ser útiles como sales intermedias en el proceso de preparación de los compuestos cubiertos con la presente invención.

[0041] Las sales de clorhidrato de los compuestos (I) son particularmente útiles.

[0042] Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) se pueden administrar en el tratamiento humano solos o en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos en las dosis terapéuticamente eficaces en la prevención y/o tratamiento de los trastornos neurodegenerativos tales como: demencia senil, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, trastorno por déficit de atención, demencia neurodegenerativa con agregación anómala de proteínas, en particular enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA o enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker en los pacientes diagnosticados.

[0043] El término "tratamiento" usado en el presente documento se refiere la inhibición de la patología, trastorno o enfermedad, en particular prevención, retraso o reducción of del desarrollo de la enfermedad, o de la reaparición de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos, o una cura completa de la enfermedad, que es la eliminación de la patología, trastorno o enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos.

[0044] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" usado en el presente documento se refiere a la cantidad del compuesto que después de la administración al paciente para el fin del estado del tratamiento, afección o enfermedad es suficiente para influir en el tratamiento. La "cantidad terapéuticamente eficaz" será diferente dependiendo del compuesto dado y también del modo o la vía de administración, la afección médica y su gravedad, y también dependiendo de la edad, peso, condición física y sensibilidad del paciente, y se puede establecer por él especialista médico basándose en su conocimiento y ensayos clínicos.

[0045] La cantidad diaria terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) se puede administrar al paciente como una dosis unitaria individual una vez al día o dividida en varias dosis diarias en intervalos de tiempos determinados. Una administración menos frecuente que la diaria se puede conseguir cuando el compuesto activo está en una formulación de liberación prolongada o en la forma de liberación prolongada.

[0046] Las formulaciones farmacéuticas, además de la sustancia activa, pueden contener portadores y/o excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables para una forma farmacéutica dada, comprometidos con su propia actividad farmacológica y reacciones adversas con la sustancia activa.

[0047] La formulación farmacéutica se puede formular en la forma de dosificación farmacéutica adecuada para administración mediante cualquier vía, por ejemplo por vía oral, por vía intranasal, por vía rectal, por vía tópica (incluyendo por vía bucal y por vía sublingual), por vía parenteral (incluyendo intramuscular, intravenosa o subcutánea), o por inhalación. La selección y la cantidad de portadores y excipientes depende de la forma y vía de administración de la formulación farmacéutica. La forma de dosificación apropiada se puede formular con el uso de métodos y técnicas bien conocidos por los expertos en la materia, que incluyen la combinación del compuesto activo con uno o más portadores y/o excipientes líquidos o sólidos.

[0048] La formulación farmacéutica adecuada para administración oral se puede preparar en forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de almidón, comprimidos revestidos con película, comprimidos revestidos de forma entérica, y también en forma de polvo o gránulos, así, en forma líquida. Los comprimidos o cápsulas para administración oral pueden contener excipientes tales como aglutinantes, cargas, agentes humectantes, agentes disgregantes, y lubricantes. La formulación farmacéutica líquida se puede presentar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, y también se puede preparar a partir de polvo o gránulos por disolución de los mismos en agua o cualquier disolvente adecuado antes de la administración. Las formulaciones farmacéuticas líquidas pueden contener cualquier agente auxiliar tradicional como agentes de dispersión o emulsión, portadores no acuosos tales como aceites comestibles, y conservantes.

[0049] Una preparación farmacéutica para administración oral se puede presentar en forma de cápsulas. En este caso, la sustancia activa se combina con un portador y las cápsulas de gelatina se rellenan con la composición obtenida. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina blanda y dura, que difieren en la composición de la cubierta de gelatina para su preparación. La cubierta de gelatina en el caso de las cápsulas blandas incluye agentes plastificantes, tales como glicerol, sorbitol; conservantes, tales como ácido benzoico y sus sales, hidroxi-benzoatos de alquilo; colorantes y saborizantes. El relleno de la cápsula está en forma de una solución, suspensión o emulsión oleosa. Los portadores apropiados incluyen, por ejemplo aceite de ricino, coco, oliva, palma, maíz, cacahuete, triglicéridos sintéticos y naturales de ácidos grasos, ácidos grasos de cadena media insaturados, ácidos grados de cadena larga modificados, ésteres de glicol, polietilenglicoles y otros. Los accidentes apropiados son tensioactivos, por ejemplo lecitina, mono- y diglicéridos y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán.

[0050] La formulación farmacéutica para administración parenteral se puede presentar en forma de suspensión lista para usar, forma liofilizada para reconstitución *ex tempore* o un concentrado para preparación de infusiones intravenosas. Los portadores apropiados para formulaciones farmacéuticas intravenosas incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas estériles, tales como solución salina, solución de hidrato de carbono, por ejemplo glucosa, manitol, dextrosa, lactosa y soluciones acuosas de tampones, por ejemplo tampón fosfato. Además, el agente puede contener otros excipientes, usados convencionalmente con el fin de garantizar la osmolaridad, antioxidantes, conservantes y otros.

[0051] La formulación farmacéutica para administración parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) se puede presentar en forma de suspensión lista para usar, forma liofilizada para reconstitución *ex tempore* o un concentrado para la preparación de infusiones intravenosas. Tales formulaciones se pueden representar como ampollas de una sola dosis, jeringas cargadas previamente, infusión de volumen pequeño o en recipientes de múltiples dosis con conservante añadido y pueden incluir portadores, agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o dispersantes. Los portadores adecuados para la administración de formulación farmacéutica intravenosa incluyen, por ejemplo, soluciones apuestas estériles tales como solución salina, soluciones de hidratos

de carbono, tales como glucosa, manitol, dextrosa, lactosa o tampones acuosos, tales como tampón fosfato. El producto también puede contener otras sustancias auxiliares, usadas normalmente para asegurar la isoosmoticidad, antioxidantes, conservantes y otros. Como alternativa, el principio activo puede estar en la forma sólida, obtenido por preparación del polvo en condiciones asépticas estériles o por liofilización de una solución, para su uso con un vehículo estéril adecuado, tal como agua libre de sustancias pirogénicas.

[0052] Para la administración tópica en la piel, los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de pomadas, cremas o lociones, incluyendo las formuladas especialmente para uso transdérmico. Las formulaciones transdérmicas pueden contener sustancias que permiten la permeación, tales como linalool, carvacrol, timol, citral, mentol, o anetol. Las pomadas y cremas, por ejemplo, pueden estar basadas en agua o en una forma de solución oleosa con la adición de agentes espesantes y/o edificantes adecuados. Las lociones también se pueden preparar basándose en suspensiones acuosas u oleosas, y normalmente también contienen uno o más agentes emulgentes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o aditivos colorantes.

[0053] Los compuestos de la invención también se pueden administrar como pulverizaciones nasales líquidas o polvos o dispersa en forma de gotas. Las gotas se pueden preparar en una base acuosa o no acuosa, que comprende adicionalmente uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o de suspensión. Los compuestos también se pueden administrar por inhalación desde el dispositivo de inhalación, nebulizador o recipiente presurizado o mediante cualquier otro medio para proporcionar una pulverización de aerosol. El dispositivo de inhalación se puede equipar con una válvula de control capaz de administrar una cantidad medida previamente de sustancia activa. El dispositivo de inhalación puede contener un agente propelente, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, nitrógeno otro más adecuado. Como alternativa, para administración mediante inhalación o insuflaciones, los compuestos de la invención se pueden presentar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en partículas y un portador adecuado tal como lactosa o almidón. Las composiciones en polvo se pueden presentar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos, gelatina o paquetes de tipo blíster a partir de los que se puede administrar el polvo usando un inhalador o cualquier otro dispositivo de inhalación.

Evaluación biológica

[0054] La actividad biológica de los compuestos de fórmula general (I) hacia la inhibición de la colinesterasa se evaluó usando el método de Ellman (Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Anders, B.; Featherstone, R. M. Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 88-95).

[0055] Este método de evaluación de la actividad de los inhibidores de colinesterasa se basa en el hecho de que la acetil/butirilcolinesterasa interactúa con el inhibidor, que previene la hidrólisis de la acetil/butirilcolina. El inhibidor provoca la caída de la actividad enzimática que depende de la concentración de inhibidor. La enzima sin unir con el inhibidor es capaz de hidrolizar la acetil/butiriltiocolina (ASCh/BSCh). La cantidad de la ASCh/BSCh hidrolizada se mide indirectamente, por cuantificación del producto de su reacción con DTNB (ácido 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzoico). Por lo tanto, el método de Ellman en la cuantificación espectrofotométrica del producto de la reacción entre aciltiocolina y DTNB. El valor de la CI_{50} corresponde a la concentración de inhibidor que causa la disminución de un 50 % de la actividad enzimática.

[0056] Las enzimas se derivan de sangre humana: AChE de los eritrocitos y BChE del plasma. El tampón fosfato de pH 8,0 se usa como el compuesto de referencia (carencia de inhibición; actividad enzimática - 100 %).

[0057] Los resultados de la evaluación biológica se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto/ ejemplo nº	CI_{50} AChE [nM]	CI_{50} BChE [nM]	Selectividad CI_{50} (AChE)/CI_{50} (BChE)
1	33,77 ± 2,74	0,25 ± 0,02	135,1
2	1096,67 ± 25,25	4,28 ± 1,93	256,2
3	178,38 ± 16,29	2,04 ± 0,22	87,4
4	7,7 ± 0,73	0,38 ± 0,07	20,3
5	20,05 ± 5,82	34,5 ± 7,55	0,6
7	36,81 ± 2,87	3,15 ± 0,83	11,7
8	269,68 ± 19,40	58,17 ± 9,62	4,6

Compuesto/ ejemplo nº	CI_{50} AChE [nM]	CI_{50} BChE [nM]	Selectividad CI_{50} (AChE)/CI_{50} (BChE)
9	377,54 ± 42,36	15,49 ± 2,84	24,4
10	186,44 ± 11,18	2,07 ± 0,5	90,1
11	4,61 ± 0,32	0,25 ± 0,03	18,4
12	39,88 ± 9,19	0,88 ± 0,06	45,3
13	3280,6 ± 451,45	8,20 ± 0,78	400,1
14	1,18 ± 0,12	0,28 ± 0,04	4,2
15	3,8 ± 0,16	0,24 ± 0,08	15,8
16	1,43 ± 0,02	1,64 ± 0,14	0,9
17	7,00 ± 0,72	0,78 ± 0,16	9
18	8,10 ± 0,70	1,20 ± 0,16	6,7
19	25,60 ± 1,30	1,31 ± 0,04	19,5

[0058] Los compuestos de acuerdo con la invención presentan una actividad biológica mucho más elevada frente a las colinesterasas, especialmente la butirilcolinesterasa, que los compuestos descritos en la técnica anterior. Los valores de CI_{50} de los derivados que contienen unidades de melatonina y tacrina informados en la bibliografía (Rodrigues-Franco M.I. *et al.*; Chem Med Chem 2009, 4, 828-841 y Rodrigues-Franco M.I. *et al.;* J. Med. Chem. 2006, 49, 459-462) son de 0,008 nM a 40 nM para la inhibición de AChE y de 2,5 nM a 175 nM para la inhibición de BChE. Los compuestos de acuerdo con la invención demuestran selectividad de acción elevada, que se expresa con una relación de CI_{50} elevada para la inhibición de acetilcolinesterasa con respecto a la CI_{50} para la inhibición de la butiril-colinesterasa ([CI_{50} (AChE)]/[CI_{50} (BChE)]).

[0059] Los resultados presentados anteriormente muestran con claridad que los nuevos compuestos de fórmula (I), que contienen la unidad de melatonina o sus productos de oxidación y la unidad de tetrahidroacridina unida con un enlace de carbamato, presentan actividad inhibitoria frente a colinesterasas y se pueden usar como fármacos potenciales en la prevención y/o tratamiento de los trastornos neurodegenerativos.

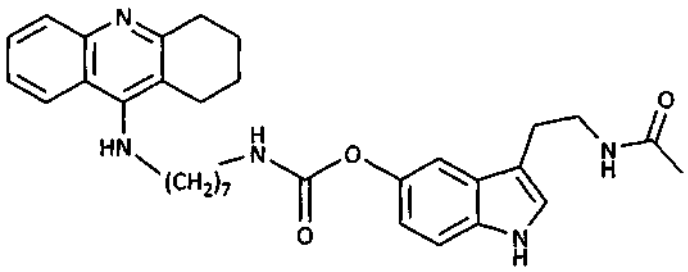
[0060] La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

[7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0061]



A. 4-Nitrofenil carbonato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0062] A N-acetilserotonina (0,9 g; 4 mmol) se añadió N-metilmorfolina (0,92 ml, 8 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,61 g; 8 mmol) disuelto en tetrahidrofurano. La reacción se realizó durante 0,5 h en una atmósfera de argón. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, metanol/cloruro de

metileno) para dar 0,92 g (rendimiento de un 60 %) de producto cristalino de color amarillo con un punto de fusión de 153-156 ºC. RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9,34 (s a, 1H, NH), 8,28 (m, 2H, H_{arom}), 7,48 (m, 2H, H_{arom}), 7,36 (m, 2H, H_{arom}), 7,07 (m, 2H, H_{arom}), 5,72 (s a, 1H, NH), 3,55 (m, 2H, CH_2), 2,92 (m, 2H, CH_2), 1,93 (s, 3H, $COCH_3$); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,61, 155,66, 152,23, 145,67, 144,60, 134,73, 127,85, 125,56, 124,20, 121,99, 115,39, 113,57, 112,19, 110,46, 40,09, 25,39, 23,52; MS EI(+) (m/z): 406 $[M+Na]^+$; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_6Na$ ($[M+Na]^+$) 406,1015, encontrado 406,1010.

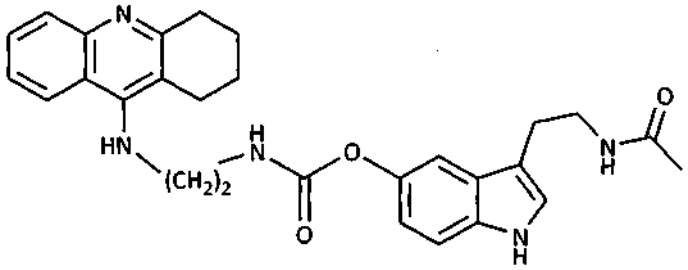
B. [7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0063] Al derivado de tacrina de fórmula (III), en la que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_7$ (100 mg, 0,32 mmol) disuelto en tetrahidrofurano se añadieron 39,2 mg (0,35 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y a continuación 61 mg (0,16 mmol) del éster activo de fórmula (IIA) disuelto en tetrahidrofurano, que se obtuvo como se ha descrito en la etapa A. La reacción se realizó durante 1 h en atmósfera de argón. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter dietílico/cloroformo/metanol) para dar 9,8 mg (rendimiento de un 11 %) del compuesto del título en forma de un aceite.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,34 (dt, J_1 = 1,0 Hz, J_2 = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,98 (s a, 1H, NH), 3,49 (m, 4H), 3,25 (td, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 13,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,36 (m, 6H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,23, 158,49, 155,77, 150,80, 147,48, 144,47, 134,11, 128,69, 128,31, 127,68, 123,63, 123,39, 122,87, 120,27, 116,58, 115,95, 113,14, 111,56, 111,02, 49,44, 41,18, 39,80, 34,03, 31,68, 29,78, 28,95, 26,81, 26,58, 25,18, 24,81, 23,33, 23,06, 22,79; MS EI(+) (m/z): 556 $[M+H]^+$; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{33}H_{42}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 556,3288, encontrado 556,3279.

Ejemplo 2

[2-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)etil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0064]



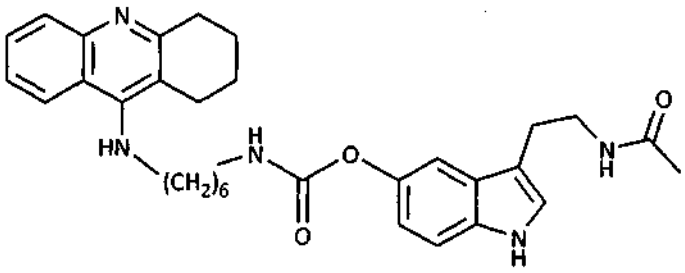
[0065] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_2$ (170 mg; 0,7 mmol), los 51 mg del compuesto del título se obtuvieron con el rendimiento de un 30 %.
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 0,5 Hz, 1H), 7,56 (td, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (td, J_1 = 8,0 Hz, J_1 = 1,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,45-3,40 (m, 4H), 2,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,91-1,88 (m, 4H), 189 (s, 3H); RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 173,25, 159,17, 158,96, 153,15, 147,75, 145,37, 135,82, 129,86, 128,95, 127,85, 125,01, 125,01, 124,34, 121,28, 117,21, 116,80, 113,64, 112,46, 111,64, 49,85, 42,86, 41,49, 34,13, 26,16, 26,13, 24,08, 23,62, 22,61; MS EI(+) (m/z): 486 $[M+H]^+$; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{28}H_{32}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 486,2505, encontrado 486,2509.

Clorhidrato de [2-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)etil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo - p.f. 163-166 ºC.

Ejemplo 3

[6-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)hexil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0066]

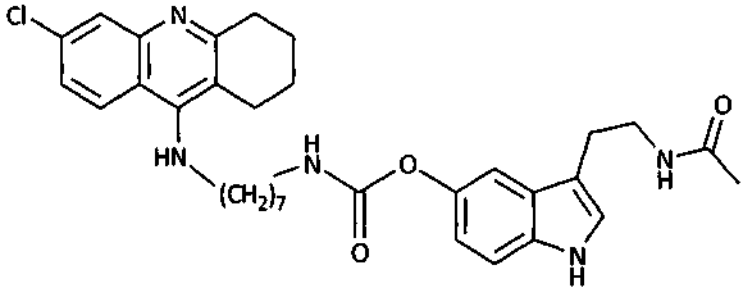


[0067] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_6$ (174 mg, 0,58 mmol), los 25 mg del compuesto del título se obtuvieron con el rendimiento de un 16 %.
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 0,5 Hz, 1H), 7,57 (td, J_1 = 6,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J_1 = 8,5 Hz, 0,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,92-1,85 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 4H); RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 173,41, 158,72, 158,35, 154,01, 147,10, 145,68, 135,92, 130,41, 129,14, 127,13, 125,07, 125,07, 124,83, 120,96, 117,05, 116,51, 113,80, 112,57, 111,83,49,74,41,89, 41,71, 33,74, 32,31, 30,91, 27,67, 27,60, 26,28, 26,12, 24,11, 23,62, 22,76; MS EI(+) (m/z): 543 $[M+H]^+$; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{32}H_{40}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 542,3131, encontrado 542,3137.

Ejemplo 4

{7-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0068]

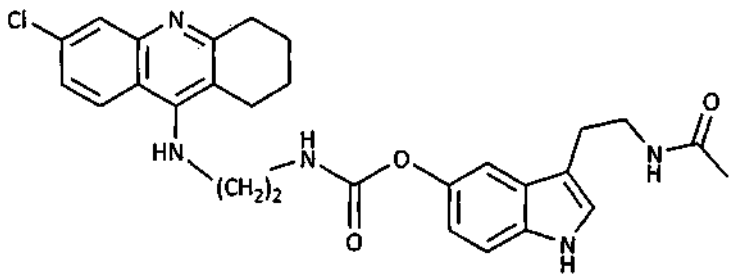


[0069] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1 = 6-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_7$ (270 mg, 0,78 mmol), los 165 mg del compuesto del título se obtuvieron con el rendimiento de un 72 %. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,89 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,85 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,88 (s, 7H), 1,65 (m, 2H), 1, 55 (m, 2H), 1,36 (s, 6H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,47, 159,40, 156,04, 151,12, 149,53, 147,95, 144,45, 134,25, 127,74, 127,30, 124,82, 124,36, 123,61, 118,39, 116,50, 115,75, 113,00, 111,72, 111,03, 49,57, 41,26, 39,93, 33,92, 31,72, 29,87, 28,99, 26,85, 26,65, 25,25, 24,64, 23,38, 22,98, 22,67; MS EI(+) (m/z): 590 $[M+H]^+$; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{33}H_{41}ClN_5O_3$ ($[M+H]^+$) 590,2898, encontrado 590,2894.

Ejemplo 5

{2-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]etil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0070]

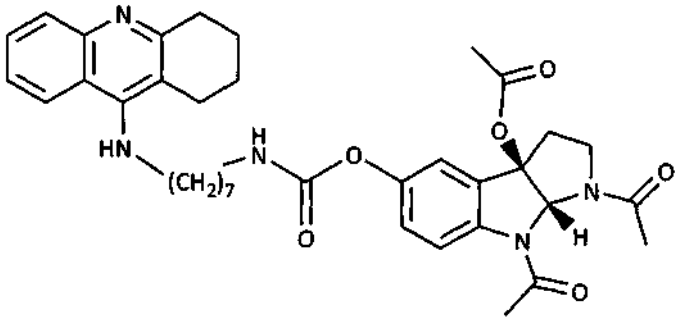


[0071] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1 = 6-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_2$ (100 mg, 0,36 mmol), los 65 mg del compuesto del título se obtuvieron con el rendimiento de un 70 %. RMN ^{1}H (200 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 8,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,75 (m, 1H, H_{arom}), 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,28 (m, 1H, H_{arom}), 7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,26 (s, 1H, H_{arom}), 6,70 (dd, *J* = 10,0 Hz, J_2 = 1,9 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 1,89 (s, 7H); RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 173,24, 160,43, 158,99, 153,28, 148,44, 145,32, 135,82, 135,59, 128,94, 126,55, 126,46, 125,31, 125,01, 119,47, 117,21, 116,75, 113,63, 112,46, 111,61, 49,68, 42,86, 41,48, 34,26, 26,14, 26,10, 23,97, 23,51, 22,61; MS EI(+) (m/z): 521 $[M+H]^+$; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{28}H_{31}ClN_5O_3$ ($[M+H]^+$) 520,2115, encontrado 520,2115.

Ejemplo 6

acetato de 1,8-diacetil-5-({[7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamoil}oxi)-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo

[0072]



A. acetato de 1,8-diacetil-5-{[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi}-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo

[0073] A la solución de acetato de 1,8-diacetil-5-hidroxi-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo (88 mg; 0,28 mmol) en N-metilmorfolina (62 µl, 0,56 mmol) y una pequeña cantidad de tetrahidrofurano, se añadió el cloroformiato de 4-nitrofenilo (112,9 mg; 0,56 mmol) disuelto en tetrahidrofurano. La reacción se realizó durante 3 días en una atmósfera de argón. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, ciclohexano/cloruro de metileno/metanol) para dar 16 mg del compuesto del título con un rendimiento de un 12 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,33 (m, 2H, H_{arom}), 8,14 (m, 1H, H_{arom}), 7,52 (m, 2H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,28 (m, 1H, H_{arom}), 6,36 (s, 1H, CH), 3,77 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,62 (s, 3H, $COCH_3$), 2,43 (m, 1H), 2,10 (s, 3H, $COCH_3$), 2,05 (s, 3H, $COCH_3$); MS ESI(+) (m/z): 506 $[M+Na]^+$; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_9Na$ ($[M+Na]^+$) 506,1175, encontrado 506,1163.

B. acetato de 1,8-diacetil-5-({[7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamoil}oxi)-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo

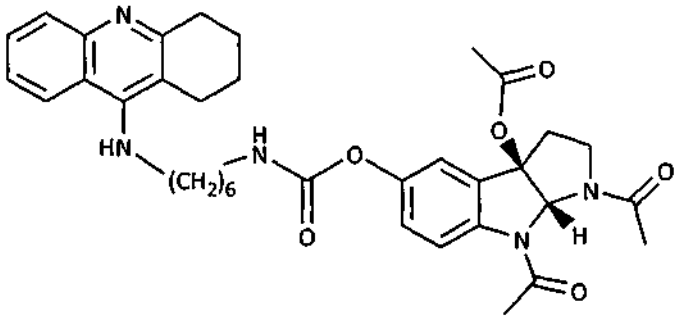
[0074] Al derivado de tacrina de fórmula (III), en la que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_7$ (20,6 mg, 0,066 mmol) disuelto en tetrahidrofurano se añadieron 8 mg (0,066 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y a continuación 16 mg (0,033 mmol) del éster activo de fórmula (IIB) disuelto en tetrahidrofurano, que se obtuvo como se ha descrito en la etapa A. La reacción se realizó durante 23 h en atmósfera de argón. El producto se purificó por cromatografía en

columna (SiO_2, éter dietílico/cloroformo/metanol) para dar 4,3 mg (rendimiento de un 20 %) del compuesto del título. MS ES(+) (m/z): 656 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

acetato de 1,8-diacetil-5-({[6-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)hexil]carbamoil}oxi)-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo

[0075]

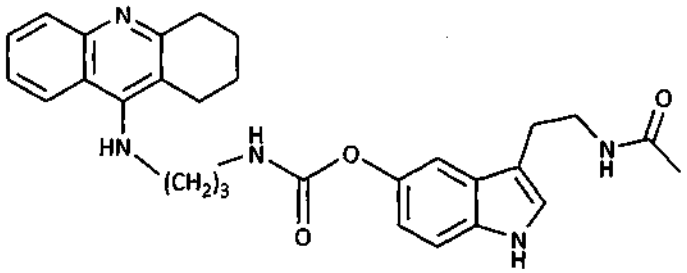


[0076] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_6$ (24 mg, 0,082 mmol), los 20,2 mg del compuesto del título se obtuvieron con el rendimiento de un 78 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,05 (m, 1H, H_{arom}), 7,95 (m, 1H, H_{arom}), 7,52 (m, 1H, H_{arom}), 7,38 (m, 2H, H_{arom}), 7,10 (m, 1H, H_{arom}), 6,49 (m, 1H, H_{arom}), 6,32 (s, 1H), 5,14 (t a., 1H, NH), 4,04 (s a, 1H, NH), 3,69 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,60 (s, 3H, $COCH_3$), 2,39 (m, 2H), 2,07 (s, 3H, $COCH_3$), 2,02 (s, 3H, $COCH_3$), 1,92 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,42 (m, 4H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 171,57, 170,37, 169,84, 158,43, 154,78, 151,05, 149,79, 141,95, 129,38, 128,66, 128,66, 124,16, 123,91, 123,02, 120,27, 119,68, 118,67, 117,11, 116,00, 90,02, 80,30, 49,51, 46,83, 41,29, 39,24, 36,09, 34,03, 31,86, 29,97, 26,76, 26,67, 24,98, 23,75, 23,22, 22,91, 21,55; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{36}H_{44}N_5O_6$ ($[M+H]^+$) 642,3292, encontrado 642,3294.

Ejemplo 8

[3-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)propil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0077]

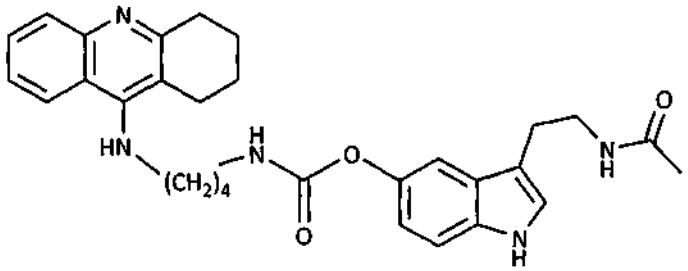


[0078] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_3$ (74 mg; 0,29 mmol), los 44,7 mg del compuesto del título se obtuvieron con el rendimiento de un 60 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,62 (s, 1H, NH_{indol}), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{arom}), 7,90 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 0,8 Hz, 1H, H_{arom}), 7,53 (m, 1H, H_{arom}), 7,32 (m, 1H, H_{arom}), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H_{arom}), 7,26 (s, 1H, H_{arom}), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_{arom}), 6,90 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1H, H_{arom}), 5,83 (s a, 1H, NHCOO), 5,43 (s a, 1H, $NHCOCH_3$), 4,48 (s a, 1H, NH), 3,48 (m, 7H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,91 (m, 8H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,53, 158,89, 156,60, 150,54, 147,56, 144,51, 134,35, 128,87, 128,55, 127,87, 124,13, 123,68, 122,75, 120,65, 116,96, 116,65, 113,31, 111,84, 111,16, 45,96, 40,01, 38,81, 34,19, 31,85, 25,39, 25,31, 23,53, 23,24, 22,97; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{29}H_{34}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 500,2662, encontrado 500,2659.

Ejemplo 9

[4-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)butil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0079]

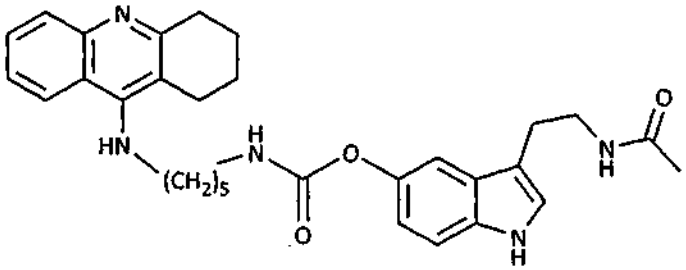


[0080] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_4$ (118 mg; 0,44 mmol), se obtuvieron los 105 mg (rendimiento de un 93 %) de producto cristalino de color blanco con un punto de fusión de 95-98 ºC. RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,79 (s, 1H, NH_{indol}), 7,92 (m, 2H, H_{arom}), 7,54 (m, 1H, H_{arom}), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 7,22 (m, 2H, H_{arom}), 6,91 (m, 1H, H_{arom}), 6,87 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1H, H_{arom}), 5,93 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NHCOO), 5,34 (t, J = 6,2 Hz, 1H, $NHCOCH_3$), 4,00 (s a, 1H, NH), 3,46 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,05 (s a, 2H), 2,82 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,70 (s a, 2H), 1,89 (m, 7H), 1,68 (m, 4H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,59, 158,80, 156,14, 150,72, 147,61, 144,46, 134,31, 128,83, 128,55, 127,82, 124,00, 123,69, 122,90, 120,54, 116,57, 116,57, 113,15, 111,81, 111,12, 49,15, 41,10, 40,01, 34,17, 29,08, 27,64, 25,34, 25,07, 23,47, 23,21, 22,94; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{30}H_{36}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 514,2818, encontrado 514,2808.

Ejemplo 10

[5-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)pentil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[0081]

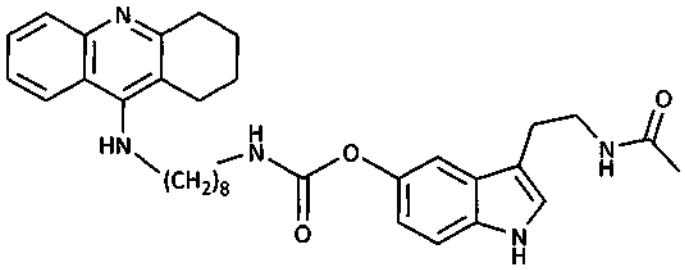


[0082] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_5$ (125 mg; 0,44 mmol), se obtuvieron los 89,6 mg (rendimiento de un 77 %) de producto cristalino de color blanco con un punto de fusión de 89-92 ºC. RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9,16 (s, 1H, NH_{indol}), 7,91 (m, 2H, H_{arom}), 7,52 (m, 1H, H_{arom}), 7,29 (m, 1H, H_{arom}), 7,20 (s, 1H, H_{arom}), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H_{arom}), 6,80 (m, 2H, H_{arom}), 6,04 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NHCOO), 5,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H, $NHCOCH_3$), 4,00 (s a, 1H, NH), 3,40 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,74 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,65 (s a, 2H), 1,85 (m, 7H), 1,50 (m, 6H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,67, 158,67, 156,26, 150,93, 147,53, 144,36, 134,29, 128,64, 128,51, 127,74, 123,84, 123,72, 123,04, 120,41, 116,42, 116,24, 112,88, 111,81, 111,03, 49,41, 41,11, 39,97, 34,08, 31,41, 29,83, 25,23, 24,96, 24,20, 23,36,23,15, 22,88; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{31}H_{38}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 528,2975, encontrado 528,2975.

Ejemplo 11

[8-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)octil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0083]

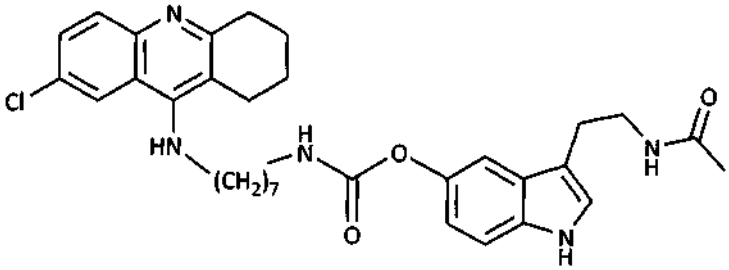


[0084] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_8$ (162 mg; 0,50 mmol), se obtuvieron los 109 mg (rendimiento de un 77 %) de producto cristalino de color blanco con un punto de fusión de 67-70 ºC. RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9,02 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,93 (m, 2H, H_{arom}), 7,55 (m, 1H, H_{arom}), 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 7,22 (m, 2H, H_{arom}), 6,88 (m, 2H, H_{arom}), 5,89 (s a, 1H, NHCOO), 5,28 (s a, 1H, $NHCOCH_3$), 4,88 (s a, 1H, NH), 3,45 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (s a, 2H), 2,79 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,69 (s a, 2H), 1,88 (m, 7H), 1,59 (m, 4H), 1,32 (s a, 8H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,56, 158,63, 156,11, 151,03, 147,64, 144,47, 134,30, 128,75, 128,48, 127,78, 123,75, 123,70, 123,10, 120,38, 116,54, 116,01, 112,99, 111,81, 111,10, 49,62, 41,42, 39,98, 34,17, 31,92, 29,99, 29,36, 29,27, 26,97, 26,77, 25,29, 24,96, 23,43, 23,22, 22,95; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{34}H_{44}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 570,3444, encontrado 570,3439.

Ejemplo 12

{7-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0085]

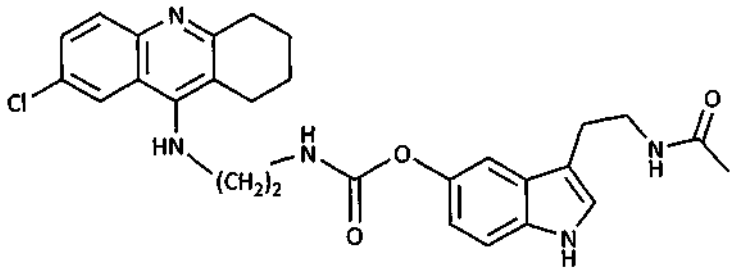


[0086] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1 = 7-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_7$ (172,5 mg; 0,5 mmol), se obtuvieron los 130,1 mg (rendimiento de un 88 %) de producto cristalino de color crema con un punto de fusión de 80-82 ºC.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,82 (s a, 1H. NH_{indol}), 7,94 (m, 2H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,23 (m, 2H, H_{arom}), 6,89 (m, 2H, H_{arom}), 5,84 (s a, 1H, NHCOO), 5,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, $NHCOCH_3$), 3,92 (s a, 1H, NH), 3,46 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,68 (s a, 2H), 1,89 (m, 7H), 1,61 (m, 4H), 1,37 (s a, 6H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,56, 159,06, 156,08, 150,24, 149,77, 146,12, 144,50, 134,29, 130,52, 129,21, 127,79, 123,65, 122,32, 121,11, 116,97, 116,61, 113,09, 111,79, 111,14, 49,58, 41,38, 39,97, 34,17, 31,85, 29,96, 29,13, 26,95, 26,78, 25,30, 24,87, 23,46, 23,08, 22,84; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{33}H_{40}ClN_5O_3$ ($[M+H]^+$) 590,2898, encontrado 590,2897.

Ejemplo 13

{2-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]etil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0087]

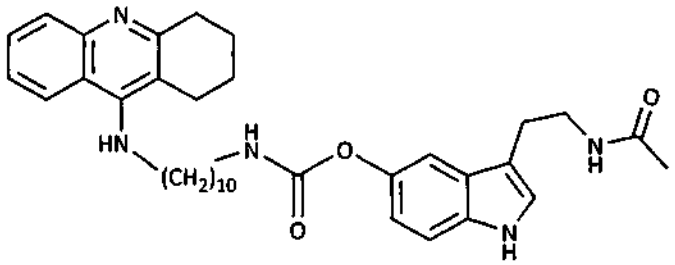


[0088] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1 = 7-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_2$ (102,5 mg; 0,37 mmol), se obtuvieron los 87,1 mg (rendimiento de un 90 %) de producto cristalino de color crema con un punto de fusión de 118-123 ºC.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,45 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,89 (m, 2H, H_{arom}), 7,48 (m, 1H, H_{arom}), 7,26 (m, 2H, H_{arom}), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H_{arom}), 6,91 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1H, H_{arom}), 5,83 (m, 1H, NHCOO), 5,56 (m, 1H, $NHCOCH_3$), 4,43 (m, 1H, NH), 3,65 (m, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,89 (m, 7H), 1,79 (m, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,52, 159,34, 149,76, 146,09, 144,45, 138,81, 134,38, 130,68, 129,61, 129,34, 127,87, 123,70, 122,00, 121,26, 117,93, 116,64, 113,40, 111,86, 111,17, 49,62, 42,42, 39,97, 34,21, 25,44, 25,11, 23,55, 23,11, 22,85;
HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{28}H_{30}ClN_5O_3$ ($[M+H]^+$) 520,2115, encontrado 520,2108.

Ejemplo 14

[10-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)decil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo

[0089]

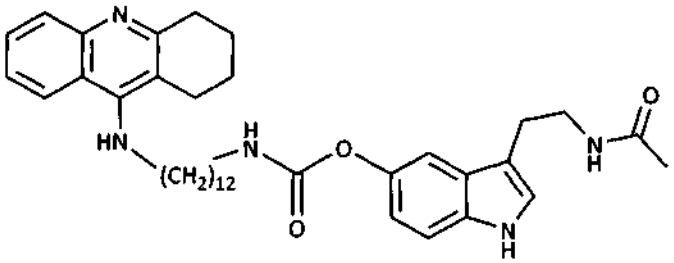


[0090] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_{10}$ (168 mg, 0,48 mmol), se obtuvieron los 99 mg del compuesto del título en forma de un aceite con el rendimiento de un 70 %. RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9,05 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,93 (m, 2H, H_{arom}), 7,53 (m, 1H, H_{arom}), 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 7,22 (m, 2H, H_{arom}), 6,88 (m, 2H, H_{arom}), 5,91 (s a, 1H, NHCOO), 5,30 (s a, 1H, $NHCOCH_3$), 4,03 (s a, 1H, NH), 3,45 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (s a, 2H), 2,79 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (s a, 2H), 1,90 (m, 7H), 1,60 (m, 4H), 1,29 (s a, 12H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,60, 158,42, 156,13, 151,14, 147,41, 144,43, 134,29, 128,56, 128,52, 127,75, 123,74, 123,74, 123,15, 120,25, 116,50, 115,81, 112,94, 111,81, 111,09, 49,65, 41,45, 39,97, 33,99, 31,91, 30,00, 29,54, 29,51, 29,44, 29,34, 27,02, 26,87, 25,27, 24,91, 23,41, 23,19, 22,89; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{36}H_{48}N_5O_3$ ($[M+H]^+$) 598,3757, encontrado 598,3773.

Ejemplo 15

[12-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)dodecil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo

[0091]

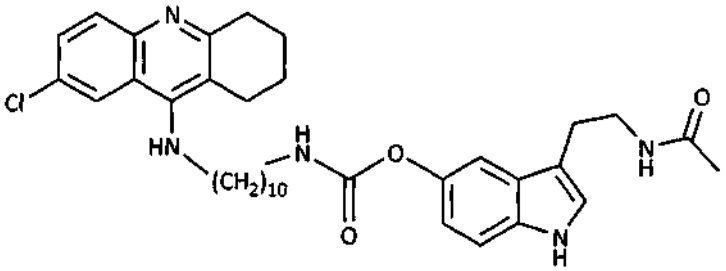


[0092] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1, R_2 = H, A = $(CH_2)_{12}$ (115 mg; 0,3 mmol), sostuvieron los 84 mg del compuesto del título con el rendimiento de un 89 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,88 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,94 (m, 2H, H_{arom}), 7,54 (m, 1H, H_{arom}), 7,34 (m, 1H, H_{arom}), 7,22 (m, 2H, H_{arom}), 6,91 (s, 1H_{arom}) 6,89 (dd, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H_{arom}), 5,80 (s a, 1H, NHCOO), 5,20 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NHCOCH$_3$), 3,98 (s a, 1H, NH), 3,47 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,82 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,70 (s a, 2H), 1,91 (m, 7H), 1,62 (m, 4H), 1,27 (s a, 16H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,52, 158,52, 156,04, 151,11, 147,55, 144,53, 134,31, 128,68, 128,52, 127,80, 123,74, 123,66, 123,15, 120,32, 116,63, 115,88, 113,08, 111,80, 111,15, 49,71, 41,49, 39,96, 34,10, 31,96, 30,05, 29,66, 29,66, 29,66, 29,66, 29,50, 29,42, 27,08, 26,92, 25,30, 24,93, 23,47, 23,21, 22,94; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{38}H_{52}N_5O_3$ ([M+H]$^+$) 626,4070, encontrado 626,4079.

Ejemplo 16

{10-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0093]

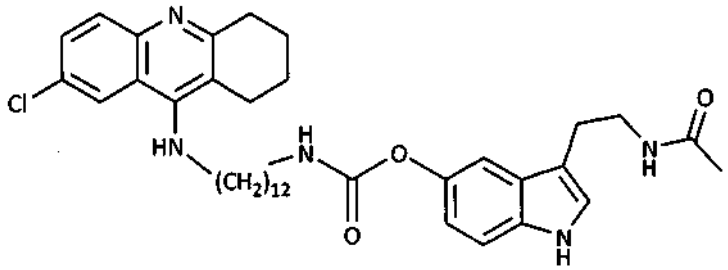


[0094] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1 = 7-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_{10}$ (116 mg; 0,3 mmol), se obtuvieron los 81 mg del compuesto del título con el rendimiento de un 85 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,66 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,94 (m, 1H, H_{arom}), 7,82 (m, 1H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,23 (m, 2H, H_{arom}), 6,92 (m, 2H, H_{arom}), 5,74 (t a., 1H, NHCOO), 5,17 (t, J = 5,0 Hz, 1H, NHCOCH$_3$), 3,91 (s a, 1H, NH), 3,47 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,84 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,69 (s a, 2H), 1,90 (m, 7H), 1,62 (m, 4H); 1,30 (s a, 12H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170,46, 159,02, 155,99, 150,28, 146,16, 144,59, 134,28, 130,55, 129,21, 129,16, 127,82, 123,60, 122,37, 121,09, 116,85, 116,74, 113,22, 111,77, 111,20, 49,69, 41,48, 39,97, 34,22, 31,96, 30,05, 29,59, 29,56, 29,47, 29,38, 27,04, 26,91, 25,34, 24,88, 23,52, 23,13, 22,88; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{36}H_{47}N_5O_3Cl$ ([M+H]$^+$) 632,3367, encontrado 632,3380.

Ejemplo 17

{12-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]dodecil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0095]

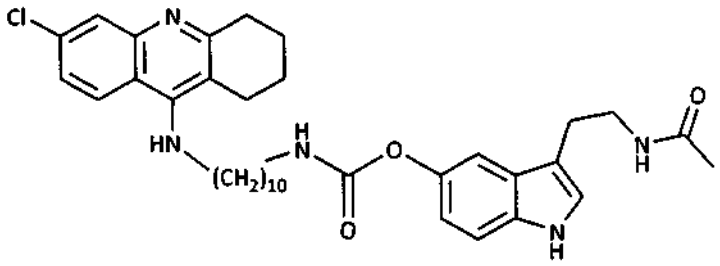


[0096] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1 = 7-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_{12}$ (138 mg; 0,33 mmol), se obtuvieron los 88 mg del compuesto del título con el rendimiento de un 80 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,65 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,47 (dd, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1H, H_{arom}), 7,24 (m, 2H, H_{arom}), 6,92 (m, 2H, H_{arom}), 5,72 (s a, 1H, NHCOO), 5,14 (t a., *J* = 5,7 Hz, 1H, $NHCOCH_3$), 3,90 (s a, 1H, NH), 3,48 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (s a, 2H), 1,90 (m, 7H), 1,62 (m, 4H), 1,28 (s a, 16H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,44, 159,00, 155,96, 150,28, 146,15, 144,60, 134,28, 130,55, 129,20, 129,17, 127,83, 123,58, 122,37, 121,08, 116,82, 116,76, 113,26, 111,75, 111,21, 49,72, 41,51, 39,97, 34,22, 31,98, 30,08, 29,68, 29,68, 29,63, 29,51, 29,45, 28,29, 27,07, 26,96, 25,35, 24,88, 23,53, 23,13, 22,88; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{38}H_{51}N_5O_3Cl$ ($[M+H]^+$) 660,3680, encontrado 660,3691.

Ejemplo 18

{10-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

[0097]

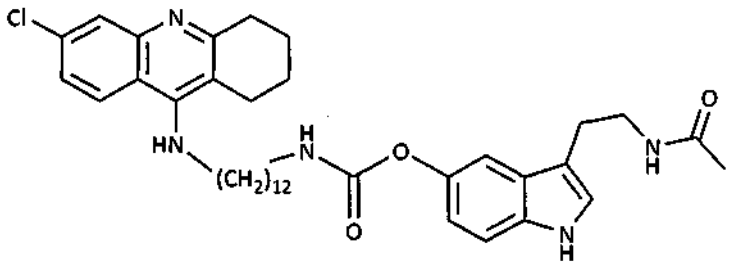


[0098] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_2 = 6-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_{10}$ (163 mg; 0,42 mmol), se obtuvieron los 81 mg del compuesto del título con el rendimiento de un 61 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,74 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,90 (m, 2H, H_{arom}), 7,26 (m, 2H, H_{arom}), 7,22 (m, 1H, H_{arom}), 6,90 (m, 2H, H_{arom}), 5,77 (s a, 1H, NHCOO), 5,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, $NHCOCH_3$), 3,98 (s a, 1H, NH), 3,47 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (s a, 2H), 1,89 (m, 7H), 1,61 (m, 4H), 1,29 (s a, 12H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,52, 159,74, 156,05, 151,07, 148,38, 144,56, 134,29, 134,12, 127,82, 127,68, 124,89, 124,33, 123,63, 118,58, 116,67, 115,85, 113,15, 111,78, 111,17, 49,79, 41,46, 39,96, 34,21, 31,96, 30,03, 29,56, 29,55, 29,45, 29,36, 27,02, 26,88, 25,31, 24,74, 23,49, 23,11, 22,84; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{36}H_{46}N_5O_3ClNa$ ($[M+Na]^+$) 654,3187, encontrado 654,3185.

Ejemplo 19

{12-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]dodecil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo

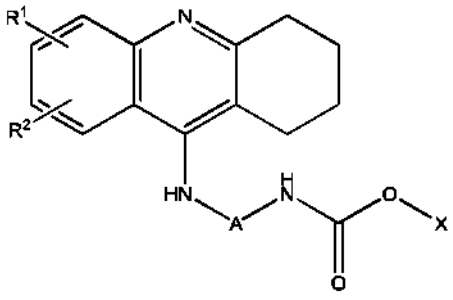
[0099]



[0100] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, pero partiendo del compuesto III, en el que R_1 = 6-Cl, R_2 = H, A = $(CH_2)_{12}$ (104 mg; 0,25 mmol), se obtuvieron los 59 mg del compuesto del título con el rendimiento de un 72 %.
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,29 (s a, 1H, NH_{indol}), 7,90 (m, 1H, H_{arom}), 7,29 (m, 2H, H_{arom}), 7,25 (m, 2H, H_{arom}), 6,97 (m, 2H, H_{arom}), 5,61 (s a, 1H, NHCOO), 5,08 (t a., *J* = 7,2 Hz, 1H, $NHCOCH_3$), 3,96 (s a, 1H, NH), 3,52 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s a, 2H), 1,92 (m, 7H), 1,62 (m, 4H), 1,27 (s a, 16H); RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 170,45, 163,52, 158,35, 150,70, 147,42, 144,75, 134,30, 134,27, 127,86, 127,76, 124,88, 124,38, 123,53, 120,63, 118,60, 116,94, 113,51, 111,74, 111,33, 49,85, 41,49, 39,99, 34,24, 31,99, 30,09, 29,67, 29,61, 29,58, 29,50, 29,44, 29,13, 27,08, 26,94, 25,40, 24,76, 23,58, 23,15, 22,87; HR MS EI(+) (m/z): calculado para $C_{38}H_{51}N_5O_3Cl$ ($[M+H]^+$) 660,3680, encontrado 660,3674.

REIVINDICACIONES

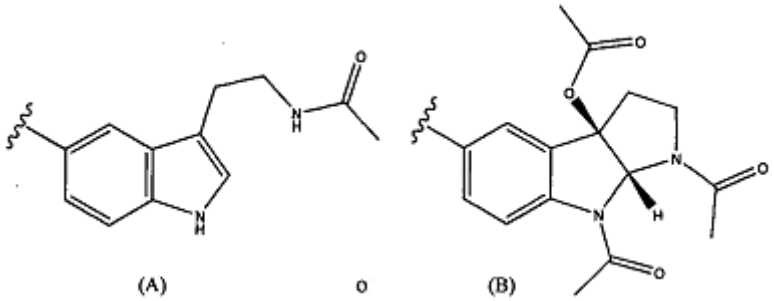
1. Inhibidores de colinesterasa de fórmula general (I),



(I)

en la que

A representa el grupo alquilo C_2-C_{14} lineal o ramificado,
R^1, R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_1-C_3,
X representa un radical de fórmula (A) o (B):



(A) o (B)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Inhibidores de colinesterasa de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I), en la que X representa el grupo (A), A es alquilo C_2-C_{14} y tanto R^1 como R^2 representan átomos de hidrógeno.

3. Inhibidores de colinesterasa de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I), en la que X representa el grupo (A), A es alquilo C_2-C_{14}, R^1 representa un átomo de halógeno sustituido en la posición 6 ó 7 del anillo de 1,2,3,4-tetrahidroacridina y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

4. Inhibidores de colinesterasa de acuerdo con la reivindicación 3 de fórmula (I), en la que R^1 representa un átomo de cloruro sustituido en la posición 6 ó 7 del anillo de 1,2,3,4-tetrahidroacridina, y los sustituyentes restantes son como se han definido en la reivindicación 3.

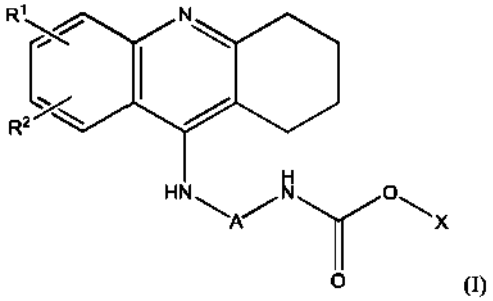
5. Inhibidores de colinesterasa de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I), en la que X representa el grupo (B), A es alquilo C_2-C_{14}, y tanto R^1 como R^2 representan átomos de hidrógeno.

6. Inhibidores de colinesterasa de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre el grupo que comprende:

[7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
[2-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)etil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
[6-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)hexil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
{7-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
{2-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]etil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
acetato de 1,8-diacetil-5-({[7-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)heptil]carbamoil}oxi)-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo,
acetato de 1,8-diacetil-5-({[6-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)hexil]carbamoil}oxi)-2,3,8,8a-tetrahidropirrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ilo,
[3-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)propil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,

[4-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)butil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
[5-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)pentil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
[8-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)octil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
{7-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
{2-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]etil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo,
[10-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)decil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo,
[12-(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-ilamino)dodecil]carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo,
{10-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo,
{12-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]dodecil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1H-indol-5-ilo,
{10-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo,
{12-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]dodecil}carbamato de 3-[2-(acetilamino)etil]-1*H*-indol-5-ilo.

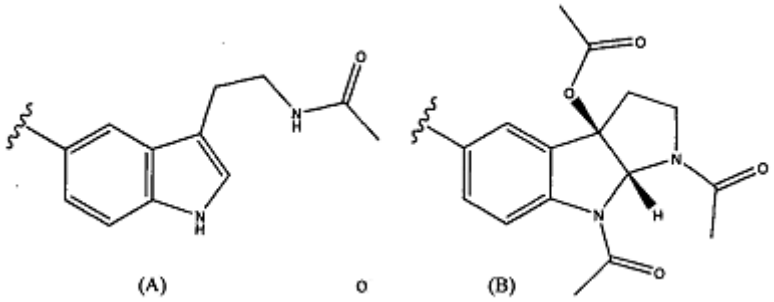
7. Uso de inhibidores de colinesterasa de fórmula (I),



(I)

en la que

A representa el grupo alquilo C_2-C_{14} lineal o ramificado,
R^1, R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_3,
X representa un radical de fórmula (A) o (B):

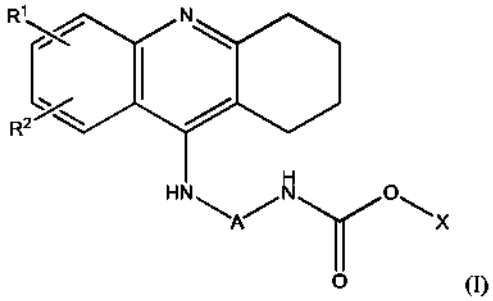


(A) o (B)

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde los trastornos neurodegenerativos se seleccionan entre demencia senil, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, trastorno por déficit de atención, demencia neurodegenerativa con agregación anómala de proteínas, en particular enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA o enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

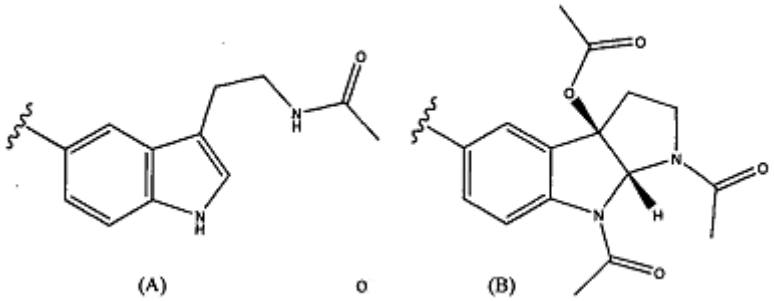
9. Formulación farmacéutica que contiene como la sustancia activa un inhibidor híbrido de colinesterasa representado con la fórmula general (I)



(I)

en la que

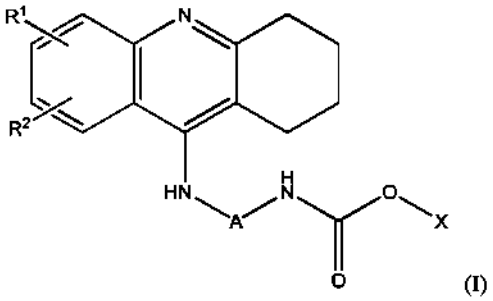
A representa un grupo alquilo C_2-C_{14} lineal o ramificado,
R^1, R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_3,
X representa un radical de fórmula (A) o (B):



(A) o (B)

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y soportes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

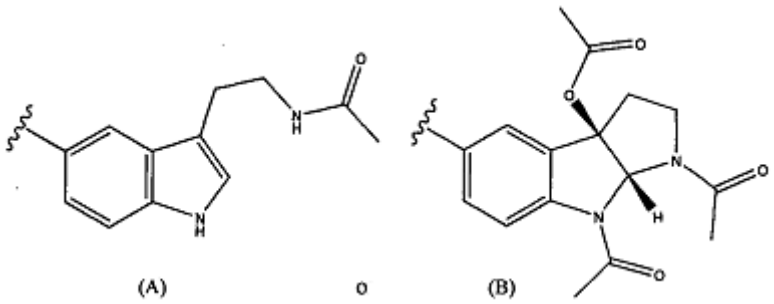
10. Procedimiento para la preparación de inhibidores de colinesterasa de fórmula general (I),



(I)

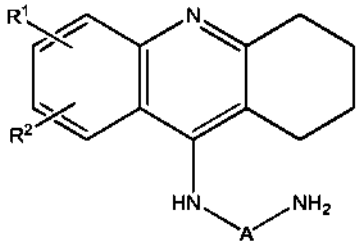
en la que

A representa un grupo alquilo C_2-C_{14} lineal o ramificado,
R^1, R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_3,
X representa un radical de fórmula (A) o (B):



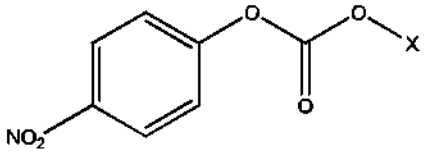
(A) o (B)

caracterizado por que el derivado amino de la 1,2,3,4-tetrahidroacridina de fórmula (III)



(III)

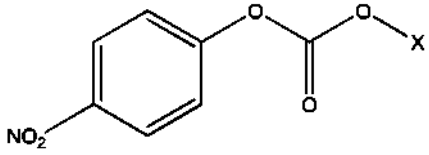
en la que A, R^1 y R^2 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), se somete a una reacción de N-acilación con un derivado de éster activo de melatonina o su producto de oxidación, preferentemente un derivado de carbonato de 4-nitrofenilo de fórmula (II)



(II)

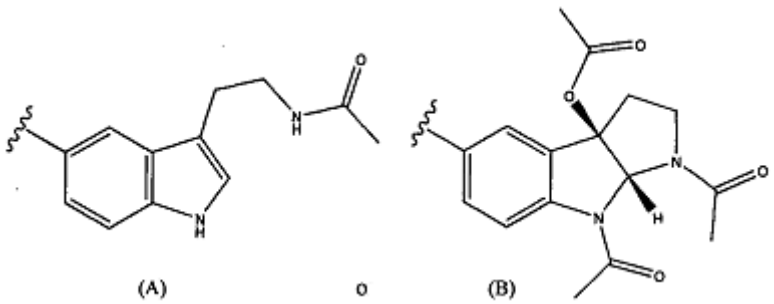
en la que X tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

11. Nuevos compuestos que son derivados de carbonato de 4-nitrofenilo de fórmula (II),



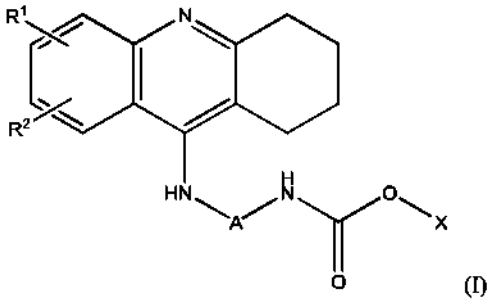
(II)

en la que X representa un radical de fórmula (A) o (B):



(A) o (B)

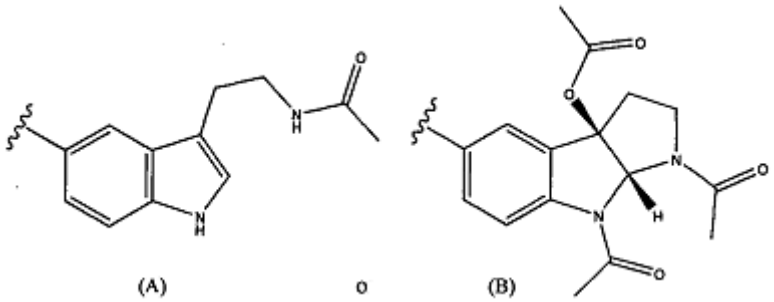
12. Un compuesto de fórmula general (I),



(I)

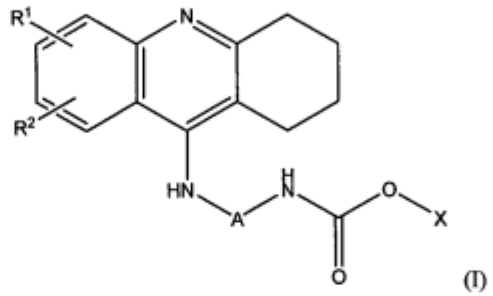
en la que

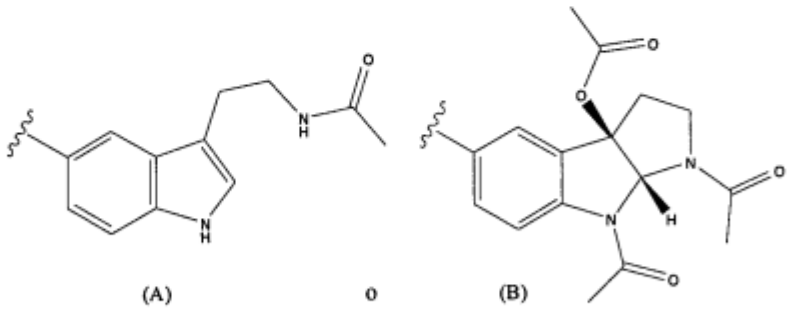
A representa el grupo alquilo C_2-C_{14} lineal o ramificado,
R^1, R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con átomos de halógeno y alcoxi C_1-C_3,
X representa un radical de fórmula (A) o (B):



(A) o (B)

para uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, donde el tratamiento comprende la administración de la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula general (I) o su formulación farmacéutica o su forma de dosificación unitaria a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.



(I)

X=