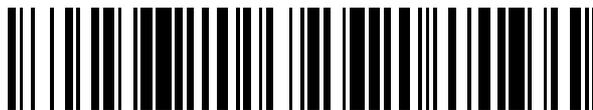


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 452**

21 Número de solicitud: 201400810

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/30</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/32</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/40</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/80</b>	(2006.01)		
<b>C07D 209/82</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4045</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/403</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/02</b>	(2006.01)		

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**15.10.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**18.05.2016**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2015/000139**

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
LA PRINCESA (55.0%)  
Diego de León, 62  
28006 Madrid ES;  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (40.0%) y  
DNS NEUROSCIENCE (5.0%)**

72 Inventor/es:

**LEON MARTINEZ, Rafael;  
BUENDÍA ABAITUA , Izaskun;  
NAVARRO GONZALEZ DE MESA, Elisa;  
MICHALSKA, Patrycja;  
GAMEIRO ROS, Isabel;  
LOPEZ VIVO, Alicia;  
EGEA MAÍQUEZ , Javier ;  
GARCÍA LÓPEZ, Manuela y  
GARCIA GARCÍA, Antonio**

54 Título: **Compuestos derivados de acrilato de 3-Alquilamino-1H-Indolilo y su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a los métodos de obtención de derivados de acrilato de 3-alkilamino-1H-indolilo con actividad inductora del factor de transcripción Nrf2, actividad secuestradora de radicales libres y capacidad neuroprotectora. Otro aspecto de la invención se refiere al uso de los derivados objeto de esta invención para el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis interviene el de estrés oxidativo o enfermedades que cursen con desregulación de la actividad de genes de fase dos activados por el factor Nrf2, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, el ictus o la esclerosis lateral amiotrófica.

ES 2 570 452 A1

## DESCRIPCIÓN

**COMPUESTOS DERIVADOS DE ACRILATO DE 3-ALQUILAMINO-1H-INDOLILO Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

**5      SECTOR DE LA TÉCNICA**

La presente invención se encuadra principalmente en el sector farmacéutico con aplicaciones dirigidas a la prevención y/o tratamiento de enfermedades y cualquier tipo de afección o daño que implique un proceso oxidativo y, en concreto,  
10 en la identificación de compuestos químicos útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que cursan con un declive de la capacidad cognitiva o motora secundarias a degeneración neuronal, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Huntington (EH) o el ictus, así como para la pérdida de neuronas secundaria a  
15 enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple (EM).

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

Las enfermedades neurodegenerativas serán el desafío más importante para la salud de esta generación; de no encontrarse un medicamento que frene el avance de  
20 estas enfermedades, la situación socioeconómica podría ser insostenible en los próximos 30 años. La organización mundial de la salud ha alertado sobre el avance de este tipo de enfermedades y las sitúa como una prioridad absoluta a nivel mundial. Actualmente, se estima que el número de pacientes que sufre una enfermedad  
25 neurodegenerativa a nivel mundial alcanza los 35,6 millones; este número se duplicará en 2030 y será más del triple, 115,4 millones, en 2050 (Organization, 2012: 112). Existen características comunes a todas las enfermedades neurodegenerativas, como son la presencia de un alto nivel de estrés oxidativo y la neuroinflamación crónica. En la mayoría de estas enfermedades aparecen agregados proteicos aberrantes, evidencia  
30 de peroxidación lipídica, nitración proteica y oxidación del ADN (Di Carlo y col., 2012, *Free Radic Res*, 46: 1327-38). En base a estas observaciones, actualmente se

cree que el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación juegan un papel primordial en el desarrollo de estas patologías.

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), o de radicales libres en general, aumenta progresivamente con la edad, siendo éste el mayor factor de riesgo en estas patologías. Por tanto, la producción de radicales libres y su eliminación han de estar estrechamente reguladas, evitando la acumulación masiva de éstos. Las neuronas tienen diversos mecanismos que actúan como sensores redox para identificar e iniciar la respuesta antioxidante con objeto de evitar la acumulación o liberación excesiva de especies pro-oxidantes. El elemento de respuesta antioxidante (ARE) es un elemento regulador que se encuentra en la región adyacente a 5'- del ADN y precede a regiones que codifican un gran número de enzimas citoprotectoras y regula la expresión de éstas en respuesta a la presencia de estrés oxidativo (Rushmore y col., **1991**, *J Biol Chem*, 266: 11632-9, Joshi y col., **2012**, *Recent Pat CNS Drug Discov*, 7: 218-29). En presencia de un estímulo tóxico, o por activación química, el factor de transcripción Nrf2 (del inglés “nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2”) se libera del co-represor Keap1 y se transloca al núcleo donde dimeriza con pequeñas proteínas Maf, para formar el complejo de activación-trans que se une a la secuencia ARE (Nguyen y col., **2004**, *Free Radic Biol Med*, 37: 433-41). En consecuencia, la activación-trans de ARE inducida por Nrf2 coordina la expresión de una gran cantidad de genes que combaten el estrés oxidativo y su toxicidad en un gran número de tejidos y tipos celulares (Ramos-Gomez y col., **2001**, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 3410-5, Enomoto y col., **2001**, *Toxicol Sci*, 59: 169-77, Gao y col., **2004**, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 10446-51, Lee y col., **2003**, *J Biol Chem*, 278: 37948-56). Los sistemas de enzimas antioxidantes dependientes de Nrf2 incluyen la regulación redox [superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), sulforedoxín (Srx), tioredoxín (Trx), peroxiredoxín (Prdx)], síntesis y metabolismo de glutatión [glutatión peroxidasa (Gpx), glutatión reductasa (GR),  $\gamma$ -glutamina cisteína ligasa (GCL) y sintasa (GCS)], reciclado de quinonas [NAD(P)H quinona oxidoreductasa (NQO1)] y homeostasis del hierro [hemo-oxigenasa-1 (HO-1), ferritina].

Además de proteger frente a la toxicidad inducida por agentes químicos, carcinogénesis y envejecimiento (Thimmulappa y col., **2002**, *Cancer Res*, 62: 5196-203, Suh y col., **2004**, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 3381-6, Zhang y col., **2004**,

*Mol Cancer Ther*, 3: 885-93), el factor Nrf2 inhibe directamente la apoptosis mediada por FAS (un sustrato para las proteasas Caspasa-3) y al efector de la supervivencia celular mediado por P-ERK (Ohtsubo y col., **1999**, *Cell Death Differ*, 6: 865-72, Kotlo y col., **2003**, *Oncogene*, 22: 797-806, Cullinan y col., **2004**, *J Biol Chem*, 279: 20108-17). Algunos genes antioxidantes tienen efectos más importantes que otros en el cerebro dependiendo de la enfermedad, el entorno celular o el subtipo celular. En condiciones normales, la expresión de genes dependientes de la ruta Nrf2-ARE está menos activada en las neuronas que en los astrocitos (Lee y col., **2003**, *J Biol Chem*, 278: 12029-38, Kraft y col., **2004**, *J Neurosci*, 24: 1101-12); por ello, las neuronas dependen de los astrocitos para protegerse frente al estrés oxidativo (Tanaka y col., **1999**, *Glia*, 28: 85-96).

La desregulación y/o la disfunción de la ruta Nrf2-ARE se ha correlacionado con la aparición y/o desarrollo de diversas patologías neurodegenerativas, entre las que se encuentran la EA, la EP, la EH y la ELA, o aquellas que cursan con pérdida neuronal como el ictus o autoinmunes como la esclerosis múltiple. Por tanto, la vía Nrf2-ARE se ha convertido en una importante diana terapéutica para el tratamiento de éstas (Joshi y col., **2012**, *Recent Pat CNS Drug Discov*, 7: 218-29) y otras enfermedades.

Respecto al papel de la ruta Nrf2-ARE en la EA, en cerebros post-mortem de estos pacientes se ha observado una alta expresión de HO-1 en córtex temporal e hipocampo, en comparación con sujetos control (Schipper y col., **2006**, *Neurobiol Aging*, 27: 252-61). Además, se observa una alta actividad de la enzima NQO1 en astrocitos y neuronas, lo que demuestra un alto nivel de estrés oxidativo (Wang y col., **2000**, *Neurobiol Aging*, 21: 525-31, Raina y col., **1999**, *Redox Rep*, 4: 23-7). También se ha demostrado que en neuronas hipocampales de estos pacientes, la localización del factor Nrf2 es predominantemente citoplasmática (Raina y col., **1999**, *Redox Rep*, 4: 23-7, Ramsey y col., **2007**, *J Neuropathol Exp Neurol*, 66: 75-85), a pesar del alto nivel de estrés oxidativo que se produce en esta enfermedad. Asimismo se ha demostrado que la manipulación de las rutas antioxidantes celulares endógenas se traduce en protección frente a la toxicidad neuronal inducida por el péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) (Kanninen y col., **2008**, *Mol Cell Neurosci*, 39: 302-13, Wruck y col., **2008**, *Mol*

*Pharmacol*, 73: 1785-95). Estos y otros resultados *in vitro* e *in vivo* indican que la ruta Nrf2-ARE es una diana terapéutica con gran potencial para el tratamiento de la EA.

Respecto al papel de la ruta Nrf2-ARE en la EP, cabe destacar el alto nivel de estrés oxidativo que se produce en esta enfermedad, así como una marcada astrogliosis y microgliosis. En este caso, a pesar de que la localización del factor Nrf2 es predominantemente nuclear, no se observa sobreexpresión de los genes de fase II (Alam y col., **1997**, *J Neurochem*, 69: 1196-203, Clements y col., **2006**, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 15091-6). Por otro lado, existen diversos estudios *in vitro* e *in vivo* que demuestran que la inducción del factor Nrf2 ejerce efectos neuroprotectores frente a tóxicos que producen parkinsonismo, así como en modelos transgénicos de la EP (Chen y col., **2009**, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 2933-8, Innamorato y col., **2010**, *PLoS One*, 5: e11838, Burton y col., **2006**, *Neurotoxicology*, 27: 1094-100, Rojo y col., **2010**, *Glia*, 58: 588-98, Lastres-Becker y col., **2012**, *Hum Mol Genet*, 21: 3173-92).

Respecto al papel de la ruta Nrf2-ARE en la EH, esta enfermedad se caracteriza por la presencia de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial debido a defectos en los complejos de la cadena respiratoria II, III y IV. Ciertos modelos transgénicos de EH mostraron mejoría en los síntomas motores y mayor supervivencia tras ser tratados con inductores de Nrf2 (triterpenoides sintéticos) suministrados en la dieta. También se redujeron los marcadores de estrés oxidativo y la atrofia estriatal, característicos de esta enfermedad. Estos resultados sugieren que el uso de moléculas que modulan la ruta Nrf2-ARE sería una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento de la EH.

Respecto al papel de la ruta Nrf2-ARE en la ELA, el estrés oxidativo se ha señalado como uno de los mecanismos que más afecta a la evolución de la enfermedad. Cabe destacar los estudios que demuestran que la sobre-expresión del factor Nrf2 en astrocitos mutantes hSOD1G93A es capaz de revertir completamente la toxicidad en neuronas motoras en un sistema de co-cultivo. Estas observaciones se demostraron también *in vivo*, ya que el cruce de ratones GFAP-Nrf2 (ratones que sobre-expresan este factor) con distintos modelos de ELA produjo un enlentecimiento en la aparición de la enfermedad y un aumento de la esperanza de vida. Asimismo, el tratamiento con compuestos inductores de Nrf2, una vez iniciados los síntomas de la

enfermedad, también mostró una neuroprotección altamente significativa y una ralentización de la progresión de la enfermedad. Por tanto, la activación del factor Nrf2 es una estrategia terapéutica viable para la ELA.

Respecto al papel de la ruta Nrf2-ARE en la EM, ésta se caracteriza por inflamación crónica de ciertos núcleos del sistema nervioso central, pérdida de la mielina que recubre los axones neuronales (desmielinización), pérdida axonal y la muerte de neuronas, oligodendrocitos y células gliales (O'Gorman y col., **2012**, *Int J Mol Sci*, 13: 11718-52). Se ha demostrado que los inductores de la ruta Nrf2-ARE reducen la inflamación en la EM (Schimrigk y col., **2006**, *Eur J Neurol*, 13: 604-10, Lee y col., **2012**, *Int J Mol Sci*, 13: 11783-803), y disminuyen la activación de astrocitos tanto *in vitro* como *in vivo* (Scannevin y col., **2012**, *J Pharmacol Exp Ther*, 341: 274-84). Estos compuestos también reducen la producción de citocinas pro-inflamatorias (Lin y col., **2011**, *ASN Neuro*, 3) y la señal pro-inflamatoria secundaria a la activación de los astrocitos con lipopolisacárido (LPS). El tratamiento de esta enfermedad con inductores de la ruta Nrf2-ARE es una estrategia viable, como así lo demuestra la aprobación en 2013 del dimetil fumarato (Tecfidera®) para el tratamiento de la EM por la FDA (Food and Drug Administration).

En los documentos de patente WO2008/136838, WO2008/108825, WO2009/036204, WO2009/146216, WO2010/126605, WO2010/107733, WO2010/036711, WO2010/126605, WO2010/046710, WO2011/0250300, WO2011/156889, WO2012/116362, WO2012/145420, WO2012/149478, WO2013/067036, WO2013/132124, P2013/00667 se proponen distintas opciones de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas basadas en uno o varios compuestos químicos y/o productos naturales cuya diana terapéutica es la inducción y/o modulación de la ruta Nrf2-ARE como estrategia neuroprotectora e inmunomoduladora.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos con estructura acrilato de 3-alkilamino-1H-indolilo con capacidad inductora de la ruta Nrf2-ARE mediante la liberación del factor de transcripción Nrf2 de la proteína Keap1 y posterior translocación al núcleo

con los efectos antioxidantes, anti-inflamatorios y neuroprotectores que esto conlleva. Estos compuestos presentan nueva sustitución que incluye nuevas actividades y además, la actividad inductora de Nrf2 depende de estas nuevas sustituciones. En la presente invención se describe por primera vez la inclusión de capacidad inductora del factor Nrf2 en combinación con capacidad antioxidante gracias a las modificaciones estructurales realizadas para dar lugar a un nuevo compuesto que incluye estas actividades. Además, los compuestos objeto de la presente invención poseen capacidad secuestradora de radicales libres y capacidad neuroprotectora, por lo que pueden ser potencialmente útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Más concretamente, pueden ser útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que cursan con elevación de estrés oxidativo y/o disfunción mitocondrial. Por otro lado, también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes que cursen con un cuadro inflamatorio crónico o en la enfermedad isquémica cerebral.

Estos nuevos derivados presentan, entre otras, las siguientes características:

- i) capacidad de inducir la liberación del factor de transcripción Nrf2,
- ii) capacidad secuestradora de radicales libres,
- iii) capacidad neuroprotectora frente a distintos estímulos tóxicos relacionados con el incremento del estrés oxidativo

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere con un compuesto de fórmula (I) (definido más adelante), sus sales, profármacos o solvatos. Dicho compuesto de fórmula (I) puede ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o enfermedades autoinmunes que cursen con inflamación o en enfermedades isquémico-cerebrales.

En otro aspecto, la invención describe un procedimiento para la obtención de dicho compuesto de fórmula (I), sus sales, profármacos o solvatos.

En otro aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, un profármaco o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la invención describe un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo.

En otro aspecto, la invención protege el uso de dicho compuesto de fórmula (I), o sus sales, profármacos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o enfermedades autoinmunes que cursen con inflamación, o en enfermedades isquémico-cerebrales.

10 En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:

Cuando se usa el término “seleccionados independientemente”, los sustituyentes a los que se refiere (e.j. grupos R, como los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> o R<sub>7</sub> o X o variables como “n”) los grupos pueden ser idénticos o diferentes, o en su caso cuando sea especificado.

El término “alquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un radical de cadena alifática lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 3 (“alquilo C<sub>1-3</sub>”), átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Este término incluye, por ejemplo y en un sentido no limitativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

El término “haloalquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un radical alquilo tal y como se ha definido previamente donde al menos un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de halógeno. Este término incluye, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, fluorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, pentafluoroetilo, 1-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 1-fluorobutilo, 1-clorobutilo, 4-fluorobutilo. Preferiblemente, haloalquilo es CF<sub>3</sub>.

El término “alcoxilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo –O-alquilo, donde alquilo es como se ha definido previamente. Preferiblemente alcoxilo es metoxilo.

El término “halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor. Preferiblemente, halógeno es flúor o cloro o bromo.

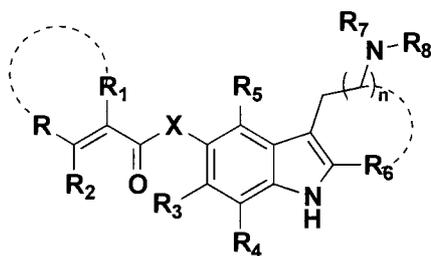
El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alifático mono o policíclico saturado o parcialmente saturado que tiene entre 3 y 10, preferiblemente entre 3 y 6 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace sencillo, incluyendo por ejemplo, y en un sentido no limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etc.

El término “arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 18, preferiblemente entre 6 y 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2 ó 3 núcleos aromáticos, unidos por medio de un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo por ejemplo y en un sentido no limitativo fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, etc.

El término “heterociclo” se refiere a un radical de anillo de 3 a 10 miembros estable, preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede estar parcial o totalmente saturado o puede ser aromático (“heteroarilo”). Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, bencimidazol, benzotiazol, furano, pirrol, piridina, pirimidina, isotiazol, imidazol, indol, purina, quinolina, tiadizol.

Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los radicales definidos anteriormente. Las referencias del presente documento con respecto a los grupos sustituidos indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heterocíclico, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>f</sub>, -C(O)N(R<sub>g</sub>)(R<sub>h</sub>), -OC(O)R<sub>i</sub>; en los que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>, R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterocíclico y trifluorometilo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

5 R se selecciona del grupo consistente en:

- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-;
- fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor; cloro; bromo; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-; y/o
- un grupo heteroarilo seleccionado entre 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 5-tetrazolilo, estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados

independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro y carboxilato o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro y carboxilato o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-

R<sub>8</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-

o R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> de formula =C=S;

X se selecciona entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, -SO- o SO<sub>2</sub>,

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

y sus sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere, preferiblemente, a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y no producen, normalmente, una reacción alérgica o una reacción no favorable similar, tal como trastornos gástricos, mareo y similares, cuando se administra a un ser humano o animal. La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que está aprobado por una agencia reguladora como la agencia europea del medicamento o la agencia reguladora de EEUU, o que está incluido en la Farmacopea Estadounidense u otra farmacopea reconocida de modo general para su uso en animales y, de manera más particular, en seres humanos.

El término “sales” tal como aquí se utiliza se refiere a cualquier sal del compuesto de fórmula (I) que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) dicho compuesto de fórmula (I). El término “sujeto” incluye a cualquier animal, por ejemplo, un mamífero, incluyendo a los seres humanos. La preparación de dichas sales puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia. A modo ilustrativo, una sal de un compuesto de fórmula (I) puede sintetizarse mediante métodos convencionales a partir de un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto básico. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base libre de los compuestos de fórmula (I) con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico. En general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

En una realización particular, dichas sales del compuesto de fórmula (I) son sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales que pueden ser administradas a un sujeto y proporcionan un compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de dicho individuo. Entre dichas sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de adición de ácido, por ejemplo, las sales formadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como bromhídrico, clorhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, acético, adípico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glutámico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico,

1,5-naftalen-disulfónico, oxálico, pivalico, propiónico, *p*-toluensulfónico, succínico, tartárico y similares, así como las sales metálicas, estando seleccionado el metal entre sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, zinc, aluminio y similares, o las sales amónicas, o una sal formada a partir de bases orgánicas, como 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-  
 5 etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, benzatina, bencildimetilamina, cloroprocaína, colina, dibencilmetilamina, dietanolamina, diisopropanolamina, etilendiamina, dimetilestearamina, meglumina, 2-metil-2-amino-1-propanol, un monoamino-glicol, monoetanolamina, monoisopropanolamina, morfolina, N,N-dibenciletilendiamina, N,N-dimetil-2-amino-2-metil-1-propanol, N,N-dimetilanilina,  
 10 procaína, piridina, quinolina, *t*-butil-dimetilamina, trietanolamina, trietilamina, trihidroximetilaminometano, triisopropanolamina, trimetilamina y similares, y sales con aminoácidos tales como glicina, lisina, arginina, taurina, histidina, alanina, valina, cisteína y similares.

En otra realización particular, algunos grupos sustituyentes pueden añadirse a  
 15 los compuestos objeto de la invención, para hacerlos susceptibles de formación de sales. Por ejemplo, los grupos funcionales ácidos pueden formar sales estables con cationes y grupos funcionales básicos que forman sales estables con ácidos. Generalmente, debe existir una diferencia de al menos tres unidades en los valores de  $pK_a$  del compuesto que se usa como fármaco y el contraíón. Para compuestos  
 20 derivados que son bases muy débiles, la elección para formar sales es preferiblemente un ácido fuerte, como el ácido clorhídrico ( $pK_a = -6,1$ ), sulfúrico ( $pK_{a1} = -3,0$ ,  $pK_{a2} = -1,96$ ), o metanosulfónico ( $pK_a = -1,2$ ) para asegurar la protonación del compuesto. Los compuestos que son más básicos pueden formar sales con ácidos débiles, como el ácido fosfórico ( $pK_{a1} = 2,15$ ,  $pK_{a2} = 7,2$ ,  $pK_{a3} = 12,38$ ), tartárico ( $pK_a = 2,93$ ), acético  
 25 ( $pK_a = 4,76$ ), y benzoico ( $pK_a = 4,2$ ). Para compuestos que sean ácidos muy débiles, se prefieren cationes fuertemente básicos, como sodio ( $pK_a = 14,8$ ), potasio ( $pK_a = 16,0$ ) o calcio ( $pK_a = 12,9$ ), para asegurar la desprotonación del compuesto. Compuestos que son más ácidos pueden formar sales con cationes más débiles, como zinc ( $pK_a = 8,96$ ), colina ( $pK_a = 18,9$ ) y ditanolamina ( $pK_a = 9,65$ ). Grupos  
 30 funcionales representativos para la formación de sales estables listadas en función del valor relativo de su fuerza ácido/base incluyen, pero no limitan, ácido sulfónico ( $pK_{a1} = -1,2$ ,  $pK_{a2} = -0,7$ ), ácido carboxílico ( $pK_a = -4,7$ ) e imida ( $pK_a = 8,2$ ).

En otra realización particular, dichas sales del compuesto de fórmula (I) son sales farmacéuticamente no aceptables, las cuales pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I), o de sus profármacos o solvatos.

5 El término “profármaco” se emplea, en esta descripción, en el sentido más amplio, e incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I) que, cuando se administra a un sujeto es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en dicho sujeto. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que  
10 aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un sujeto (por ejemplo, haciendo que un compuesto de fórmula (I) administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencia la liberación de un compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación al compuesto original (sin derivatizar). La naturaleza de  
15 dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un sujeto y proporcione un compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de dicho sujeto. Tales derivados serán evidentes para los técnicos en la materia, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido,  
20 ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas.

La preparación de dichos profármacos puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia. Dichos métodos se elegirán en función de la derivatización a introducir en el compuesto de fórmula (I). Ejemplos  
25 ilustrativos de algunos métodos para producir profármacos de compuestos activos pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery” Taylor & Francis (April 2002). En una realización particular, dicho profármaco es una amida y su obtención se lleva a cabo por métodos convencionales de formación de amidas, por ejemplo, haciendo reaccionar el  
30 compuesto de fórmula (I) como base libre con un ácido orgánico o con un derivado de ácido orgánico apropiado, por ejemplo, con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable tal como acético, adípico, aspártico, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glutámico, láctico, maleico, málico, malónico,

mandélico, metansulfónico, 1,5-naftalen-disulfónico, oxálico, piválico, propiónico, p-toluensulfónico, succínico, tartárico y similares.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales, pueden estar en forma cristalina bien como compuestos libres o bien como solvatos, estando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención. El término “solvato” tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto formado por combinación de moléculas de un disolvente con moléculas o iones de un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo; dicho disolvente puede ser un disolvente orgánico, por ejemplo, un alcohol, o un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, en cuyo caso el solvato se denomina “hidrato”.

En una realización particular, dicho solvato es un solvato farmacéuticamente aceptable, es decir, que puede ser administrado a un sujeto y proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. En otra realización particular, dicho solvato no es farmacéuticamente aceptable pero puede utilizarse en la preparación de solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) o de sus sales.

La preparación de dichos solvatos puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia, poniendo en contacto el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo con el disolvente apropiado.

En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) o sus sales, profármacos o solvatos, estarán, preferentemente, en una forma pura o farmacéuticamente aceptable. Una forma farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo materiales considerados tóxicos a los niveles normales de dosificación. El nivel de pureza de los compuestos será preferentemente superior al 50%, más preferentemente igual o superior al 70%, aún más preferentemente igual o superior al 90%. En una realización preferida, la pureza del compuesto de fórmula (I), o sus sales, profármacos o solvatos, será superior al 95%.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros geométricos, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros geométricos, enantiómeros o

diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización particular, los compuestos sujetos a esta invención dan composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de fórmula I con un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula I, solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales como una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa uno o más sólidos, o líquidos compatibles, diluyentes o sustancias de encapsulación que sean susceptibles de ser administradas a un sujeto.

En una realización particular preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R se selecciona del grupo comprende un anillo aromático fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro; o un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo y nitro.

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

R<sub>5</sub> es hidrógeno;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

R<sub>7</sub> es acilo (C<sub>2</sub>)

R<sub>8</sub> es hidrógeno; y

n es un entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y

sus sales, profármacos o solvatos, preferentemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R es fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre flúor; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro;

R<sub>7</sub> es acilo

5 R<sub>8</sub> es hidrógeno; y

n es 1; y

sus sales, profármacos o solvatos, preferentemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización particular preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R es fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre flúor; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro;

R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> es =C=S; y

15 n es 1; y

sus sales, profármacos o solvatos, preferentemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuestos de fórmula (I) particularmente preferidos de la presente invención son los siguientes:

- 20
- Cinamato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(3-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(4-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(2-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(4-clorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo

25

  - (*E*)-3-(4-bromofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(4-fluorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo

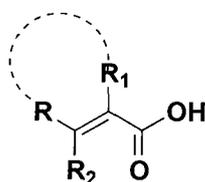
30

  - (*E*)-3-(4-metilfenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
  - (*E*)-3-(3,4-diclorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo

- (*E*)-3-(4-nitrofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-2-butenato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-hidroxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo

5

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden obtener mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado de fórmula (II)

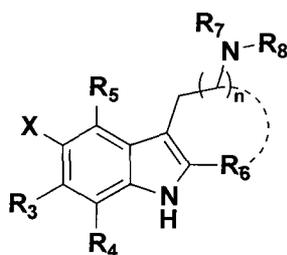


10

(II)

donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado ya indicado, con un alquilamido-5-X indol de fórmula (III):

15



(III)

donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> X y n tienen el significado ya indicado.

20

Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado, a la temperatura adecuada en presencia de un catalizador. En una realización particular, dicha reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, aproximadamente. En otra realización particular, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-oxidhexafluoro-

25

fosfato (HATU), como catalizador y promotor. En otra realización particular, dicha

reacción se lleva a cabo en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), como catalizador o promotor. En otra realización particular, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) como catalizador y promotor. En otra realización particular, la reacción se lleva a cabo en un medio disolvente inerte, tal como el constituido por un hidrocarburo alifático halogenado tal como: diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, etc., o sus mezclas, resultando especialmente adecuado el diclorometano. Si se desea, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en una sal, profármaco o solvato del mismo por métodos convencionales como los mencionados previamente.

10 Por tanto, en otro aspecto, la presente invención describe un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos y pueden obtenerse comercialmente o bien se pueden preparar por métodos convencionales.

15 Los compuestos de fórmula (III) son también conocidos y pueden obtenerse comercialmente o bien pueden ser preparados por métodos convencionales (véase, por ejemplo, el apartado 1.1).

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos por el procedimiento anterior, si se desea, pueden ser purificados por métodos convencionales, tales como cristalización o cromatografía.

20 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención presentan tanto actividad inductora del factor Nrf2 como capacidad secuestradora de radicales libres, y potencial efecto inmunomodulador, estos derivados por lo que pueden ser utilizados en la prevención o terapia de enfermedades neurodegenerativas, ej., la EA, la EP, la ELA y la EH, así como la pérdida de neuronas secundaria a enfermedades autoinmunes como la EM y/o en el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas en las que produce pérdida de neuronas, como es el caso del accidente cerebrovascular (ictus), entre otras.

30 Para su administración a un sujeto en necesidad de tratamiento, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se administran convenientemente formulados con los excipientes adecuados para su administración por cualquier vía apropiada, por

ejemplo, por vía oral, parenteral, subcutánea, intramuscular o rectal, preferentemente por *vía* oral.

Por tanto, en otros aspectos, la invención incluye una composición farmacéutica, en adelante composición farmacéutica de la invención, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención se presenta en una forma farmacéutica de administración por vía oral, bien en forma sólida o líquida. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales. La composición farmacéutica de la invención también puede ser adaptada para su administración parenteral (ej., vía intramuscular, intravenosa, etc.), en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. La composición farmacéutica de la invención también puede ser adaptada para su administración subcutánea en forma de, por ejemplo, soluciones o suspensiones estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. Asimismo, la composición farmacéutica de la invención puede ser adaptada para su administración por vía rectal para lo cual incluirá los excipientes adecuados compatibles con los compuestos de fórmula (I) de la invención. Las formulaciones se pueden preparar según métodos convencionales tales como los que se describen en las farmacopeas Española, Europea o de Estados Unidos de América, o en textos de referencia similares, por ejemplo “Tratado de Farmacia Galénica”, de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones.

El compuesto de fórmula (I) de la invención se administrará en una cantidad terapéuticamente efectiva que generalmente dependerá de la eficacia del compuesto de fórmula (I) elegido, de la gravedad de la patología a tratar, etc. No obstante,

típicamente se administrará a dosis diarias comprendidas entre 0,1 y 100 mg de compuesto de fórmula (I) por kg de peso corporal, más preferentemente las dosis diarias estarán comprendidas entre 2 y 5 mg/kg peso corporal.

5 En otro aspecto, la invención protege el uso de un compuesto de fórmula (I), sus sales, profármacos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, tal como una enfermedad neurodegenerativa que cursa con un déficit de acetilcolina o dopamina, y/o de una enfermedad isquémico-cerebral (ictus).

10 Las enfermedades neurodegenerativas son aquellas, a menudo de causa desconocida, en las que tiene lugar la degeneración progresiva del sistema nervioso en alguna de sus partes o en su totalidad. Para una descripción detallada de las mismas véase, por ejemplo, la monografía “Enfermedades Neurodegenerativas” Coordinadores José M<sup>a</sup> Segovia de Arana y Francisco Mora Teruel, editada por Serie Científica Farmaindustria, Madrid, Julio 2002.

15 Las enfermedades isquémico-cerebrales constituyen una patología aguda que tiene lugar como consecuencia de la interrupción del suministro de sangre a una parte del cerebro o cuando sucede la rotura de un vaso sanguíneo con la consiguiente hemorragia cerebral. Aunque estas enfermedades no están incluidas en el grupo de enfermedades neurodegenerativas hay que tener en cuenta que, secundariamente a un  
20 accidente isquémico-cerebral, también se produce la neurodegeneración en aquellas áreas afectadas. De aquí la utilidad del tratamiento de éstas enfermedades con los compuestos de la invención.

25 La administración de los compuestos de fórmula (I) de la invención, sus sales, profármacos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, se puede llevar a cabo en solitario o en combinación con fármacos adicionales, tales como fármacos útiles para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o de una enfermedad isquémico-cerebral, para proporcionar una terapia combinada; dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica de la invención que comprende el compuesto de fórmula (I) y/o sus sales, profármacos o solvatos  
30 farmacéuticamente aceptables, o no, en cuyo caso, se administrarán de forma simultánea o secuencial a la administración de la composición farmacéutica de la invención. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos fármacos adicionales que

pueden emplearse para proporcionar una terapia de combinación incluyen agentes tales como la memantina (un bloqueante del receptor de glutamato tipo NMDA aprobado para su uso en las fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer), vitaminas, antiinflamatorios o antidepresivos.

5

## **MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

10

### **1. OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION**

Los compuestos cuya actividad biológica es objeto de la presente invención se sintetizaron siguiendo los siguientes procedimientos en síntesis orgánica

15

#### **1.1) Preparación de *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (compuesto 17).**

Paso I: A una suspensión de hidrocloreuro de 5-hidroxi-3-(2-aminoetil)-1*H*-indol (5 g, 23,56 mmol) en diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seco (40 mL), bajo atmósfera de argón, a 0°C, se añadieron Et<sub>3</sub>N (4,77 g, 47,13 mmol) y anhídrido acético (4,84 g, 47,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 h y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Una vez completada la reacción se añadió NH<sub>4</sub>Cl 10% y se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y evaporó el disolvente para aislar el compuesto intermedio como un aceite. Este compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación intermedia.

20  
25

Paso II: A una solución del obtenido en el paso anterior en MeOH (40 mL) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 gr, 23,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,6 h. Una vez finalizada la reacción, se añadió agua y se extrajo tres veces con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se concentró a vacío y el producto resultante fue purificado por cromatografía flash sobre sílica gel usando mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0 – 5 %) como eluyente para proporcionar el compuesto 17 como un sólido (3,37 gr, 65 %). Los datos experimentales de caracterización

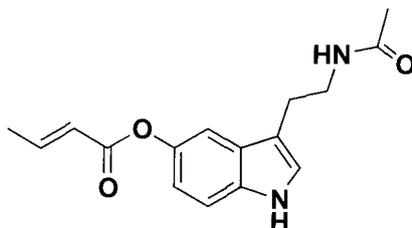
30

estructural estuvieron de acuerdo con los publicados anteriormente (Macfarlane y col., 1990, *J Chromatogr*, 532: 13-25).

1.2 Procedimiento general A, para la obtención de los ésteres pertenecientes a la familia I

A una solución de *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (1 eq) y Et<sub>3</sub>N (1,5 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0,057 M) bajo argón, se añadió, gota a gota, una solución del ácido acrílico sustituido correspondiente (1,2 eq) mezclado con HATU (1,5 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0,057 M). La mezcla resultante se mantuvo con agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (análisis por cromatografía en capa fina (CCF)), se añadió agua y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía flash en sílica gel usando mezclas de diclorometano/metanol como eluyente.

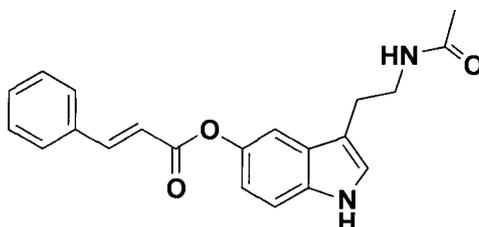
**Ejemplo 1: Preparación del (*E*)-2-butenato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 1).**



Seguendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8 μL, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-2-butenico (47,3 mg, 0,55 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 1,5 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 1,5 %). Para obtener el compuesto **1** como un aceite amarillo claro (98 mg, 76 %). IR (KBr) ν 3378, 3278, 2926, 2853, 1730, 1653, 1545, 1314, 1170, 971 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 10,91 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,91 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,33 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, 7-H), 7,24 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, 4-H), 7,21 (1H, d, *J* = 2,3 Hz, 2-H), 7,11 (1H, dq, *J* = 15,6 Hz, *J* = 6,8 Hz, 3'-H), 6,81 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,2 Hz, 6-H), 6,14 (1H, dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 1,77 Hz, 2'-H), 3,30-3,25 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,78 (2H, t, *J*

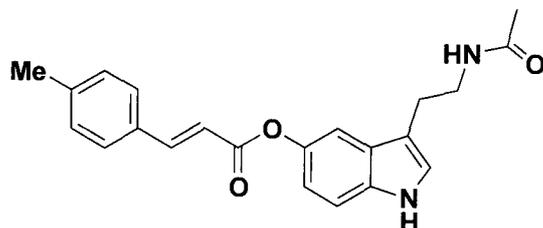
= 7,37 Hz,  $CH_2CH_2NHCOCH_3$ ), 1,95 (3H, dd,  $J = 6,8$  Hz,  $J = 1,77$  Hz, 4'-H), 1,79 (3H, s,  $CH_2CH_2NHCOCH_3$ ). RMN de  $^{13}C$  DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta_C$  168,9, 164,9, 146,8, 143,1, 133,9, 127,3, 124,1, 121,9, 115,2, 112,2, 111,6, 110,3, 39,4, 25,0, 22,6, 17,8. EM (API-ES+) m/z:  $[(M+H)^+]$  287,1381;  $[(M+Na)^+]$  309,1213;  $[(2M+Na)^+]$  595,2549. Pureza: Anal. calc. para  $C_{16}H_{18}N_2O_3$ : C: 67,12 %; H: 6,34 %; N: 9,78 %; Encontrado: C: 67,30 %; H: 6,29 %; N: 9,54 %.

**Ejemplo 2: Preparación del cinamato de 3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-5-ilo (Compuesto 2).**



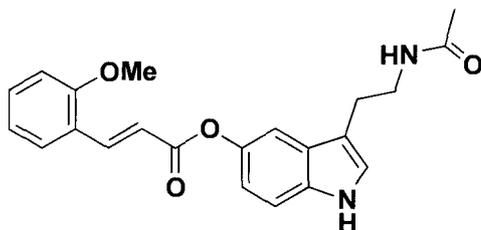
10 Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)acetamida (50.0 mg, 0,23 mmol),  $Et_3N$  (48  $\mu$ L, 0,34 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL), ácido trans-cinámico (40,6 mg, 0,27 mmol) y HATU (125,5 mg, 0,34 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL). Tiempo de reacción: 1,5 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2,5%). Para obtener el compuesto **2** como un sólido blanco (55 mg, 72 %). Punto de fusión (P.f.): 150-153 °C. IR (KBr)  $\nu$  3371, 3176, 2922, 1720, 1664, 1565, 1309, 1154, 981, 766  $cm^{-1}$ . RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta_H$  8,35 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,82 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, 3'-H), 7,54-7,51 (2H, m, Ph), 7,36-7,34 (3H, m, Ph), 7,27 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, 7-H), 7,26 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz, 4-H), 6,94 (1H, s, 2-H), 6,90 (1H, dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 6-H), 6,60 (1H, d,  $J = 16,0$ , 2'-H), 6,02 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 3,49-3,43 (2H, m,  $CH_2CH_2NHCOCH_3$ ), 2,84 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz,  $CH_2CH_2NHCOCH_3$ ), 1,86 (3H, s,  $CH_2CH_2NHCOCH_3$ ). RMN de  $^{13}C$   $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta_C$  170,7, 166,6, 146,3, 144,2, 134,3, 134,3, 130,6, 129,0, 128,3, 127,7, 123,6, 117,6, 116,2, 113,0, 111,9, 110,8, 40,0, 25,1, 23,0. EM (API-ES+) m/z:  $[(M+H)^+]$  349,1548;  $[(M+Na)^+]$  371,1395. Pureza: Anal. Calc. para  $C_{21}H_{20}N_2O_3$ : C: 72,40 %; H: 5,79 %; N: 8,04 %; Encontrado: C: 71,99 %; H: 5,93 %; N: 7,89 %.

**Ejemplo 3: Preparación del (E)-3-(4-metilfenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-5-ilo (Compuesto 3).**



Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8 μL, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-3-(*p*-toluil)-acrílico (89,2 mg, 0,55 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 2.5 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2 %). Para obtener el compuesto **3** como un sólido blanco (124,0 mg, 75 %). Punto de fusión (P.f.): 170-172 °C. IR (KBr) ν 3344, 3252, 2932, 1703, 1628, 1554, 1483, 1326, 1170, 810 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 8,35 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,79 (1H, d, *J* = 16,0, 3'-H), 7,42 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, 2''-H), 7,27 (1H, d, *J* = 2,5 Hz, 4-H), 7,25 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, 7-H), 7,16 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, 3''-H), 6,93 (1H, s, 2-H), 6,90 (1H, dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,5 Hz; 6-H), 6,55 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 2'-H), 5,90 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 3,48-3,43 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,83 (2H, t, *J* = 7,37 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,33 (3H, s, CH<sub>3</sub>-Ph), 1,85 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 170,7, 166,8, 146,3, 144,2, 141,1, 134,3, 131,5, 129,7, 128,3, 127,7, 123,6, 116,5, 116,2, 112,9, 111,8, 110,8, 39,9, 25,1, 23,0, 21,5. EM (API-ES+) *m/z*: [(*M*+H)<sup>+</sup>] 363,1713; [(*M*+Na)<sup>+</sup>] 385,1517. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 72,91 %; H: 6,12 %; N: 7,73 %; Encontrado: C: 72,76 %; H: 6,29 %; N: 7,68 %.

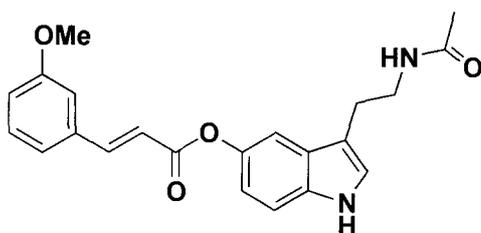
**Ejemplo 4: Preparación del (*E*)-3-(2-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 4).**



Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (50,0 mg, 0,23 mmol), Et<sub>3</sub>N (48 μL, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-3-(2-metoxifenil)-acrílico (48,9 mg, 0,27 mmol) y HATU (130,7 mg, 0,34

mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 3 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2,5 %). Para obtener el compuesto **4** como un sólido blanco (59 mg, 71 %). Punto de fusión (P.f.): 163-165°C. IR (KBr)  $\nu$  3366, 2961, 2924, 1715, 1634, 1487, 1294, 1252, 1158, 765 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  10,93 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 8,07 (1H, d,  $J = 16,2$ , 3'-H), 7,91 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,81 (1H, dd,  $J_{6''-5''} = 7,5$  Hz,  $J_{6''-4''} = 1,6$  Hz, 6''-H), 7,46 (1H, ddd,  $J_{4''-3''} = 8,5$  Hz,  $J_{4''-5''} = 7,5$  Hz,  $J_{4''-6''} = 1,6$  Hz, 4''-H), 7,36 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, 7-H), 7,31 (1H, d,  $J = 2,2$ , 4-H), 7,23 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz, 2-H), 7,13 (1H, d,  $J_{3''-4''} = 8,5$  Hz, 3''-H), 7,03 (1H, dd,  $J_{5''-4''} = J_{5''-6''} = 7,5$  Hz, 5''-H), 6,93-6,83 (2H, m, 2'-H, 6-H), 3,90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,37-3,23 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,79 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,80 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  168,9, 166,0, 158,0, 143,2, 140,5, 133,9, 132,3, 128,9, 127,3, 124,1, 122,1, 120,7, 117,7, 115,3, 112,2, 111,8, 111,6, 110,4, 55,7, 39,4, 25,1, 22,6. EM (API-ES+)  $m/z$ : [(M+H)<sup>+</sup>] 379,1669; [(M+Na)<sup>+</sup>] 401,1483; [(2M+Na)<sup>+</sup>] 779,3040. Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C: 69,83 %; H: 5,86 %; N: 7,40 %. Encontrado: C: 69,78 %; H: 5,86 %; N: 7,25 %.

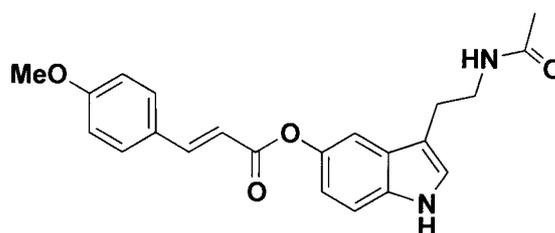
**Ejemplo 5: Preparación del (E)-3-(3-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-5-ilo (Compuesto 5).**



Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (50,0 mg, 0,23 mmol), Et<sub>3</sub>N (48  $\mu$ L, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (E)-3-(3-metoxifenil)-acrílico (48,8 mg, 0,27 mmol) y HATU (125,5 mg, 0,33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 1.5 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2,5%). Para obtener el compuesto **5** como un sólido blanco (77 mg, 93 %). Punto de fusión (P.f.): 124-125 °C. IR (KBr)  $\nu$  3381, 3317, 3183, 2928, 1723, 1636, 1488, 1231, 1177, 984, 786 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  8,68 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,77 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, 3'-H), 7,29-7,18 (3H, m, Ph), 7,11-7,08 (1H, m, Ph), 7,03-7,02 (1H, m, Ph), 6,91-6,83 (3H, m, Ph), 6,57 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, 2'-H), 6,0 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 3,76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,42-3,36 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,77

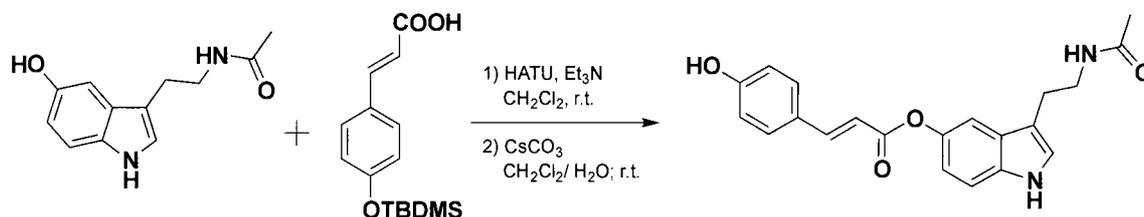
(2H, t,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ), 1,81 (3H, s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  170,8, 166,6, 159,9, 146,3, 144,1, 135,6, 134,4, 130,0, 127,7, 123,7, 121,0, 117,9, 116,1, 113,1, 112,9, 111,9, 110,7, 55,4, 40,0, 25,1, 23,0. EM (API-ES+)  $m/z$ :  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  379,1659;  $[(\text{M}+\text{Na})^+]$  401,1479;  $[(2\text{M}+\text{Na})^+]$  779,3040. Pureza: Anal. Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : C: 69,83 %; H: 5,86 %; N: 7,40 %. Encontrado: C: 69,59 %; H: 5,93 %; N: 7,21 %.

**Ejemplo 6: Preparación del (*E*)-3-(4-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 6).**



10 Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (50,0 mg, 0,23 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (48  $\mu\text{L}$ , 0,34 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). (*E*)-3-(4-metoxifenil)-acrílico (48,9 mg, 0,27 mmol) y HATU (130,7 mg, 0,34 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). Tiempo de reacción: 2 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2,5 %). Para obtener el compuesto **6** como un sólido blanco (92 mg, 96 %). Punto de fusión (P.f.): 165-167 °C. IR (KBr)  $\nu$  3380, 3258, 2935, 1709, 1602, 1427, 1291, 1258, 1152, 868  $\text{cm}^{-1}$ . RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  10,94 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,93 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,83 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz, 3'-H), 7,77 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz, 2''-H), 7,37 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, 7-H), 7,30 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz, 4-H), 7,23 (1H, s, 2-H), 7,02 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz, 3''-H), 6,88 (1H, dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,2$  Hz, 6-H), 6,75 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz, 2'-H), 3,83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,34-3,27 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ), 2,80 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ), 1,80 (3H, s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  169,0, 166,0, 161,3, 145,6, 143,3, 133,9, 130,4, 127,4, 126,6, 124,1, 115,4, 114,9, 114,4, 112,2, 111,6, 110,4, 55,3, 39,5, 25,1, 22,6. EM (API-ES+)  $m/z$ :  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  379,1670;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  401,1489;  $[(2\text{M}+\text{Na})^+]$  779,3049. Pureza: Anal. Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : C: 69,83 %; H: 5,86 %; N: 7,40 %. Encontrado: C: 69,48 %; H: 5,58 %; N: 7,59 %.

**Ejemplo 7: Preparación del (*E*)-3-(4-hidroxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 7).**



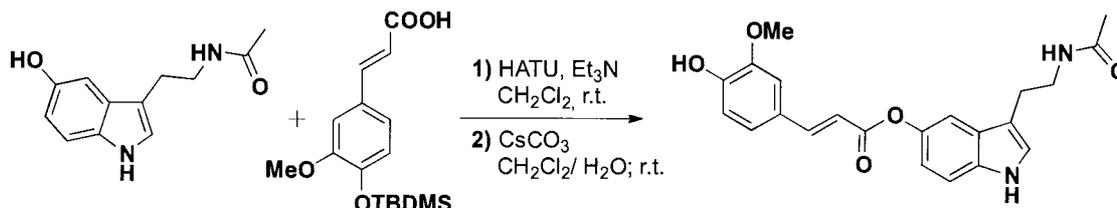
1) Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (248,0 mg, 0,90 mmol), Et<sub>3</sub>N (188 μL, 1,35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Ácido (*E*)-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil) acrílico (300 mg, 1,08 mmol) y HATU (513,3 g, 1,35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Tiempo de reacción: 3 h. Una vez finalizado el primer paso de reacción, se llevó a cabo el segundo paso sin purificación del producto intermedio (*E*)-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxi)fenil)acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo.

2) A una solución de (*E*)-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)fenil)acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (290 mg, 0,60 mmol) en DMF (8 mL) y H<sub>2</sub>O (0,8 mL), se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99 mg, 0,3 mmol). La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción fue diluida con 20 mL de Et<sub>2</sub>O y se lavó con una solución saturada de NaCl. La solución resultante se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se concentró a vacío y se purificó el producto resultante mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 0 – 4%) para obtener el compuesto **7** como un sólido blanco (290 mg, 61 %); Punto de fusión (P.f.): 136-139°C. IR (KBr) ν 3562, 3499, 3364, 2932, 1690, 1597, 1548, 1456, 1327, 1182, 834 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 10,93 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 10,09 (1H, s<sub>br</sub>, OH), 7,93 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,76 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 3'-H), 7,68 (2H, d, *J* = 8,6, 3''-H), 7,35 (1H, d, *J* = 8,6, 7-H), 7,28 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, 4-H), 7,22 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, 2-H), 6,88-6,82 (3H, m, 2''-H, 6-H), 6,65 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 2'-H), 3,32-3,26 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,78 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,79 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 168,9, 166,1, 160,1, 145,9, 143,3, 133,9, 130,5, 127,3, 125,0, 124,1, 115,8, 115,4, 113,6, 112,2, 111,6, 110,4, 39,4, 25,1, 22,6. EM (API-ES+) *m/z*: [(*M*+H)<sup>+</sup>] 365,1515; [(*M*+Na)<sup>+</sup>] 387,1325; [(2*M*+Na)<sup>+</sup>] 751,2731. Pureza: Anal. Calc. para

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ : C: 69,22 %; H: 5,53 %; N: 7,69 %; Encontrado: C: 69,33 %; H: 5,75 %; N: 7,94 %.

**Ejemplo 8: Preparación del (*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 8).**

5

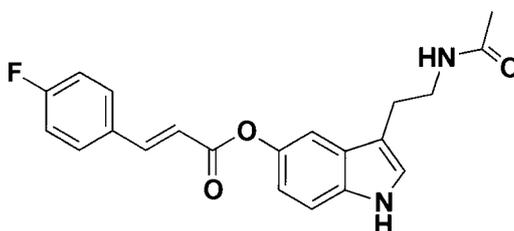


1) Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (542 mg, 2,48 mmol),  $Et_3N$  (520  $\mu$ L, 3,72 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL). Ácido (*E*)-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxy)-3-metoxifenil acrílico (919,2 g, 2,98 mmol) y HATU (1,414 g, 3,72 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 mL). Tiempo de reacción: 4 h. Una vez finalizado el primer paso de reacción, se llevó a cabo el segundo paso sin purificación del producto intermedio (*E*)-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-3-metoxifenil)acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo.

2) A una solución de (*E*)-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-3-metoxifenil)acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (600,0 mg, 1,18 mmol) en DMF (8 mL) y  $H_2O$  (0,8 mL), se añadió  $Cs_2CO_3$  (192,2 mg, 0,589 mmol). La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción fue diluida con 20 mL de  $Et_2O$  y se lavó con una solución saturada de NaCl. La solución resultante se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y se secó sobre  $MgSO_4$ . La fase orgánica se concentró a vacío y se purificó el producto resultante mediante cromatografía flash en sílica gel ( $CH_2Cl_2$ -MeOH 0 – 4%) para obtener el compuesto **8** como un sólido blanco (296 mg, 64 %); Punto de fusión (P.f.): 193-195°C. IR (KBr)  $\nu$  3377, 3265, 3105, 2933, 1704, 1631, 1583, 1514, 1275, 1242, 979, 815  $cm^{-1}$ . RMN de  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta_H$  10,93 (1H, sbr, NH), 9,69 (1H, sbr, OH), 7,94 (1H, sbr, NH), 7,75 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, 3'-H), 7,46 (1H, d,  $J = 1,9$ , 2''-H), 7,36 (1H, d,  $J = 8,6$ , 7-H), 7,29 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz, 4-H), 7,22-7,19 (2H, m, 2-H, 5''-H), 6,89-6,82 (2H, m, 6''-H, 6-H), 6,74 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, 2'-H), 3,85 (1H, s,  $OCH_3$ ) 3,33-3,26

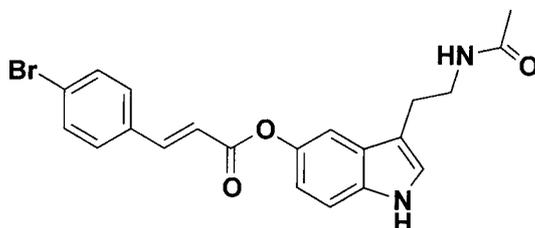
(2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,79 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,79 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 168,9, 166,1, 149,6, 147,9, 146,3, 143,3, 133,9, 127,3, 125,5, 124,1, 123,4, 115,5, 115,3, 113,9, 112,2, 111,6, 111,4, 110,3, 55,71, 39,4, 25,1, 22,6. EM (API-ES+) *m/z*: [(M+H)<sup>+</sup>] 395,1622; [(M+Na)<sup>+</sup>] 417,1436; [(2M+H)<sup>+</sup>] 789,3022. Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C: 66,99 %; H: 5,62 %; N: 7,10 %; Encontrado: C: 67,15 %; H: 5,99 %; N: 6,76 %.

**Ejemplo 9: Preparación del (*E*)-3-(4-fluorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 9).**



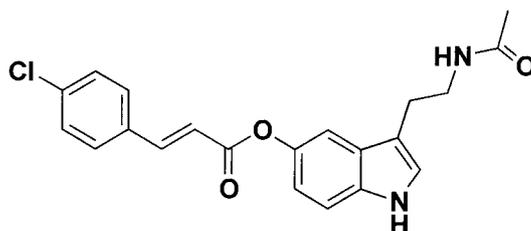
10 Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8 μL, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-3-(4-fluorofenil)-acrílico (91,4 g, 0,549 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 2 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2,5%). Para obtener el compuesto **9** como un sólido blanco (151,0 mg, 90 %). Punto de fusión (P.f.): 173-176 °C. IR (KBr) ν 3358, 3217, 2932, 1718, 1636, 1556, 1509, 1314, 1229, 1170, 1103, 982, 830 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 8,34 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,77 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 3'-H), 7,56-1,44 (2H, m, 2''-H), 7,32-7,22 (2H, m, 7-H, 4-H), 7,10-6,98 (2H, m, 3''-H), 6,95 (1H, s, 2-H), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,2 Hz, 6-H), 6,51 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 2'-H), 6,12 (1H, s<sub>br</sub>, 1H), 3,48-3,42 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,84 (2H, t, *J* = 6,7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,87 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 171,1, 166,4, [165,80, 162,46, *J*<sub>C-F</sub> = 251,4, C4'], 145,0, 144,2, 134,3, 130,5, [130,28, 130,16, *J*<sub>C-F</sub> = 8,57, C2''], 127,7, 123,7, [117,36, 117,32, *J*<sub>C-F</sub> = 2,23, C1''], [116,34, 116,05, *J*<sub>C-F</sub> = 21,7, C3''], 113,0, 111,9, 110,8, 40,2, 25,0, 22,7. EM (API-ES+) *m/z*: [(M+H)<sup>+</sup>] 367,1479; [(M+Na)<sup>+</sup>] 389,1270; [(2M+Na)<sup>+</sup>] 755,2638. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 68,84 %; H: 5,23 %; N: 7,65 %; Encontrado: C: 68,63 %; H: 5,39 %; N: 7,58 %.

**Ejemplo 10: Preparación del (*E*)-3-(4-bromofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 10).**



5 Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (50 mg, 0,23 mmol), Et<sub>3</sub>N (48 μL, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). Ácido (*E*)-3-(4-bromorofenil)-acrílico (62,4 g, 0,27 mmol) y HATU (130,7 mg, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 1 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2,5%). Para obtener el compuesto **10** como un sólido blanco (96 mg, 97 %). Punto de fusión (P.f.): 196-198 °C. IR (KBr) ν 3365, 2928, 2856, 1710, 1637, 1483, 1309, 1070, 827 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 10,95 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,93 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,84 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 3'-H), 7,78 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, 2''-H), 7,67 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, 3''-H), 7,37 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, 7-H), 7,31 (1H, d, *J* = 2,3 Hz, 4-H), 7,23 (1H, d, *J* = 2,3 Hz, 2-H), 6,95 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 2'-H), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 6-H), 3,31-3,26 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,79 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,79 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 168,9, 165,5, 144,4, 143,1, 134,0, 133,3, 131,9, 130,4, 127,3, 124,2, 124,1, 118,6, 115,2, 112,2, 111,7, 110,3, 39,4, 25,1, 22,6. EM (API-ES+) *m/z*: [(*M*+H)<sup>+</sup>] 427,0655; [(*M*+Na)<sup>+</sup>] 449,0478. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 59,03 %; H: 4,48 %; N: 6,56 %; Encontrado: C: 58,78 %; H: 4,65%; N: 6,39 %.

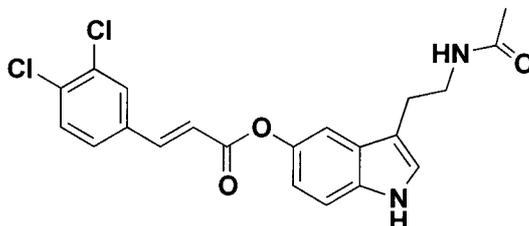
20 **Ejemplo 11: Preparación del (*E*)-3-(4-clorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 11).**



Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (50 mg, 0,23 mmol), Et<sub>3</sub>N (48 μL, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL).

Ácido (*E*)-3-(4-clorofenil)-acrílico (50,2 g, 0,27 mmol) y HATU (130,7 mg, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 3 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2,5%). Para obtener el compuesto **11** como un sólido blanco (83 mg, 98 %). Punto de fusión (P.f.): 185-187°C. IR (KBr)  $\nu$  3363, 2928, 1710, 1655, 1550, 1325, 1173, 828 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  10,95 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,93 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,88-7,83 (3H, m, 3'-H, 2''-H), 7,52 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, 3''-H), 7,36 (1H, d, *J* = 8,67 Hz, 7-H), 7,30 (1H, d, *J* = 2,2, 4-H), 7,23 (1H, d, *J* = 2,3 Hz, 2-H), 6,96-6,89 (2H, m, 2'-H, 6-H), 3,32-3,26 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,78 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,79 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  168,9, 165,6, 144,3, 143,2, 135,2, 133,9, 132,9, 130,2, 128,9, 127,3, 124,2, 118,5, 115,2, 112,2, 111,7, 110,3, 39,7, 25,1, 22,6. EM (API-ES+) *m/z*: [(M+H)<sup>+</sup>] 383,1174; [(M+Na)<sup>+</sup>] 405,0989. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 65,88 %; H: 5,00 %; N: 7,32 %; Encontrado: C: 65,78 %; H: 5,33 %; N: 6,99 %.

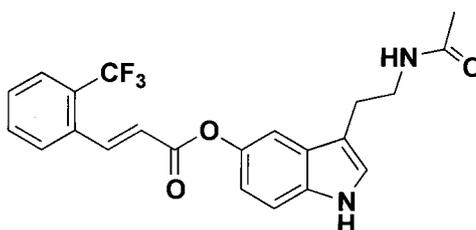
**Ejemplo 12: Preparación del (*E*)-3-(3,4-diclorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 12).**



Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8  $\mu$ L, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-3-(3,4-diclorofenil)-acrílico (119,4 g, 0,55 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 1,5 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2%). Para obtener el compuesto **12** como un sólido blanco (169 mg, 88 %). Punto de fusión (P.f.): 167-169 °C. IR (KBr)  $\nu$  3298, 2943, 1721, 1630, 1540, 1471, 1260, 1238, 1201, 979, 816 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  10,95 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 8,17 (1H, d, *J* = 1,9, 2''-H), 7,93 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,88-7,82 (2H, m, 6''-H, 3'-H), 7,72 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, 5''-H), 7,37 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, 7-H), 7,32 (1H, d, *J* = 2,2 Hz, 4-H), 7,24 (1H, d, *J* = 2,2, 2-H), 7,04 (1H, d, *J* = 16,0, 2'-H), 6,89 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,2 Hz, 6-H), 3,34-3,27 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,80 (2H, t, *J* = 7,3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,80 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C DMSO-

d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 168,9, 165,4, 143,1, 143,0, 134,8, 134,0, 132,9, 131,8, 131,0, 130,3, 128,4, 127,3, 124,2, 120,0, 115,2, 112,3, 111,7, 110,3, 39,5, 25,1, 22,6. EM (API-ES+) m/z: [(M+H)<sup>+</sup>] 417,0722; [(M+Na)<sup>+</sup>] 439,0612; [(2M+Na)<sup>+</sup>] 855,1218. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 60,44 %; H: 4,35 %; N: 6,71 %; Encontrado: C: 60,07 %; H: 4,56 %; N: 6,46 %.

**Ejemplo 13: Preparación del (E)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1H-indol-5-ilo (Compuesto 13).**



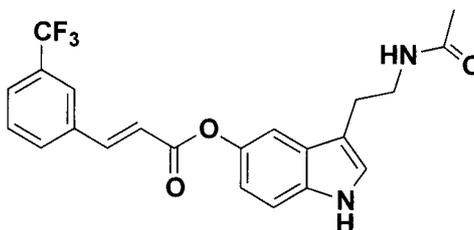
10 Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8 μL, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-acrílico (118,9 mg, 0,55 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 3,5 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2%). Para obtener el compuesto **13** como un sólido marrón claro (184 mg, 97 %). Punto de fusión (P.f.): 145-147 °C. IR (KBr) ν 3373, 3174, 1717, 1657, 1577, 1485, 1315, 1244, 1165, 1061, 960, 768 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 8,40 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 8,26 (1H, dd, *J* = 16,0 Hz; *J* = 2,2 Hz, 3'-H), 7,81-7,73 (2H, m, 4''-H, 5''-H), 7,62 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, 3''-H), 7,52 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, 6''-H), 7,36 (1H, s, 4-H), 7,34 (1H, d, *J* = 5,8 Hz, 7-H), 7,02 (1H, s, 2-H), 6,98 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz *J* = 2,2 Hz, 6-H), 6,64 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 2'-H), 6,06 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 3,57-3,51 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,91 (2H, t, *J* = 6,7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,94 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 170,8, 165,7, 144,0, 141,7, 136,3, 133,1, 132,2, 129,9, [129,53, 129,13, 128,72, 128,32, *J*<sub>C-F</sub> = 30,4, C2''], 128,0, 127,7, [126,31, 126,24, 126,17, 126,09, *J*<sub>C-F</sub> = 5,7, C3''], [129,30, 125,70, 122,07, 118,50, *J*<sub>C-F</sub> = 273,9, CF<sub>3</sub>], 123,7, 121,9, 116,0, 112,9, 111,79, 110,7, 40,0, 25,1, 23,0. EM (API-ES+) m/z: [(M+H)<sup>+</sup>] 439,1228 [(M+Na)<sup>+</sup>] 439,1228. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 63,46 %; H: 4,60 %; N: 6,73 %; Encontrado: C: 63,16 %; H: 4,64 %; N: 6,37 %.

15

20

25

**Ejemplo 14: Preparación del (*E*)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 14).**



5 Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8 μL, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-acrílico (118,9 mg, 0,55 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 2 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2%). Para obtener el compuesto 14 como un sólido blanco (143 mg, 75 %). Punto de fusión (P.f.): 137-139 °C. IR (KBr) ν 3374, 3154, 1658, 1641, 1338, 1197, 809, 695 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 8,57 (1H, S<sub>br</sub>, NH), 7,80 (1H, d, *J* = 16,0 Hz; 3'-H), 7,75 (1H, s, 2''-H), 7,67 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, 4''-H), 7,59 (1H, d, *J* = 7,7 Hz, 6''-H), 7,47 (1H, t, *J* = 7,7 Hz, 5''-H), 7,26-7,23 (2H, m, 4-H, 7-H), 6,89-6,86 (2H, m, 2-H, 6-H), 6,65 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 2'-H), 5,97 (1H, S<sub>br</sub>, NH), 3,46-3,40 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,80 (2H, t, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,83 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 170,7, 166,0, 144,4, 144,0, 135,1, 134,4, [132,20, 131,77, 131,34, 130,91, *J*<sub>C-F</sub> = 32,6, C3''], 131,2, 129,6, [129,18, 125,57, 121,96, 118,35, *J*<sub>C-F</sub> = 272,4, CF<sub>3</sub>], 127,7, [127,03, 126,98, 126,93, 126,89, *J*<sub>C-F</sub> = 3,8, C2''], [124,90, 124,85, 124,80, 124,75, *J*<sub>C-F</sub> = 3,8, C4''], 123,7, 119,6, 116,0, 113,0, 111,9, 110,7, 40,0, 25,1, 23,0. EM (API-ES+) *m/z*: [(M+H)<sup>+</sup>] 417,1411; [(M+Na)<sup>+</sup>] 439,1234. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 63,46 %; H: 4,60 %; N: 6,73 %; Encontrado: C: 63,36 %; H: 4,77 %; N: 6,41 %.

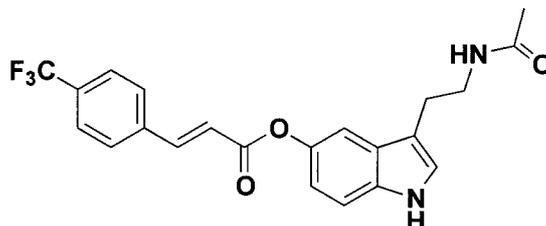
10

15

20

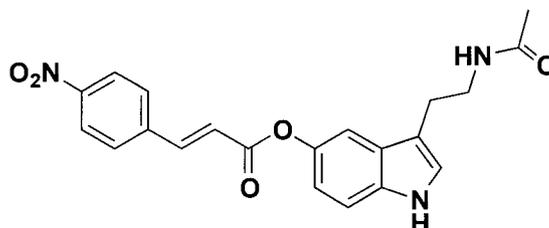
**Ejemplo 15: Preparación del (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 15).**

25



Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8 μL, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-acrílico (118,9 mg, 0,55 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 2 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2%). Para obtener el compuesto **15** como un sólido blanco (141 mg, 74 %). Punto de fusión (P.f.): 184-186 °C. IR (KBr) ν 3356, 3080, 1718, 1655, 1553, 1481, 1325, 1177, 1066, 838 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ<sub>H</sub> 8,30 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,82 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 3'-H), 7,62 (4H, s, 2'''-H, 3'''-H), 7,32-7,27 (2H, m, 4-H, 7-H), 6,98 (1H, s, 2-H), 6,91 (1H, dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,1 Hz, 6-H), 6,67 (1H, d, *J* = 16,0 Hz, 2'-H), 6,06 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 3,52-3,39 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,86 (2H, t, *J* = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,88 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ<sub>C</sub> 165,9, 144,3, 144,1, 137,6, 135,3, 134,3, [132,72, 132,30, 131,86, 131,46, *J*<sub>C-F</sub> = 32,6, C4''], [129,22, 125,61, 122,00, 118,35, *J*<sub>C-F</sub> = 272,5, CF<sub>3</sub>], 128,4, 127,7, [126,06, 126,00, 125,96, 125,90, *J*<sub>C-F</sub> = 3,82, C3''], 116,2, 113,2, 111,9, 110,8, 40,1, 25,0, 22,9. EM (API-ES+) *m/z*: [(M+H)<sup>+</sup>] 417,1418; [(M+Na)<sup>+</sup>] 439,1238. Pureza: Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 63,46 %; H: 4,60 %; N: 6,73 %; Encontrado: C: 63,11 %; H: 4,66 %; N: 6,44 %.

**Ejemplo 16: Preparación del (*E*)-3-(4-nitrofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo (Compuesto 16).**



Siguiendo el procedimiento general A, *N*-(2-(5-hidroxi-1*H*-indol-3-il)etil)acetamida (100 mg, 0,458 mmol), Et<sub>3</sub>N (95,8 μL, 0,68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). (*E*)-3-(4-nitrofenil)-acrílico (105,9 mg, 0,55 mmol) y HATU (261,2 mg, 0,69

mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tiempo de reacción: 1 h. Cromatografía flash DCM/MeOH (0 – 2%). Para obtener el compuesto **16** como un sólido blanco (146 mg, 81 %). Punto de fusión (P.f.): 218-220 °C. IR (KBr)  $\nu$  3380, 3226, 3068, 2924, 1713, 1639, 1343, 1177, 848 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  10,96 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 8,28 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz, 2''-H), 8,10 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz, 3''-H), 7,98 (1H, d,  $J = 16,0$ , 3'-H), 7,92 (1H, s<sub>br</sub>, NH), 7,38 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz, 7-H), 7,34 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz, 4-H), 7,24 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz, 2-H), 7,13 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, 2'-H), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J = 2,2$ , 6-H), 3,34-3,28 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 2,80 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>), 1,80 (3H, s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  168,9, 165,2, 148,2, 143,1, 143,1, 140,4, 134,1, 129,6, 127,3, 124,2, 123,9, 122,0, 115,1, 112,2, 111,7, 110,3, 39,45, 25,1, 22,6. EM (API-ES+) m/z: [(M+H)<sup>+</sup>] 394,1416; [(M+Na)<sup>+</sup>] 416,1215; [(2M+Na)<sup>+</sup>] 809,2430. Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C: 64,12 %; H: 4,87 %; N: 10,68 %; Encontrado: C: 64,44 %; H: 5,04 %; N: 10,59 %.

## 15 **2. ACTIVIDADES BIOLÓGICAS ESTUDIADAS EN LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION.**

### **Ejemplo 17**

20 Medida de la inducción de la vía Nrf2-ARE mediante la medida de la actividad Luciferasa en células MCF7 transfectadas de forma estable con el plásmido ARE-LUC

25 En el ser humano, el factor de transcripción Nrf2 esta codificado por el gen NFEL2. En condiciones normales, el factor Nrf2 se encuentra secuestrado en el citoplasma por la proteína Keap1. Keap1 actúa como una proteína sustrato para la ubiquitinación basada en la unión de la ubiquitina ligasa cullina-3 (Cul3), que resulta en la degradación de Nrf2 por el proteasoma. El estrés oxidativo o compuestos electrófilos, modifican ciertos residuos cisteína presentes en Keap1 y, como resultado, se detiene el sistema de ubiquitinación Keap1-Cul3 y se libera el factor Nrf2 en el citoplasma. Una vez liberado, el factor Nrf2 se transloca al núcleo donde  
30 heterodimeriza con proteínas Maf y se une al elemento de respuesta antioxidante (ARE) situado en la región promotora de genes que codifican diversas enzimas

citoprotectoras, induciendo la sobreexpresión de las mismas. Estas enzimas incluyen la NAD(P)H quinona oxidoreductasa, glutamato-cisteína ligasa, hemo-oxigenasa-1 y la familia de enzimas glutatión S-transferasa (GST), entre otras. Un inductor Nrf2 incrementa los niveles de Nrf2, o su actividad, o su translocación al núcleo, consecuentemente, incrementa la expresión de los genes susceptibles de activación por Nrf2.

Para el estudio de inducción del factor de isabtranscripción Nrf2 se utilizó la línea celular AREc32 que está transfectada de forma estable con el gen reportero luciferasa unido a la secuencia ARE. En presencia de electrófilos o estrés oxidativo, el factor Nrf2 se transloca al núcleo y se une a las secuencias ARE, activando la expresión de luciferasa, formándose una cantidad proporcional de la misma. Las células AREc32 se cultivaron en medio DMEM con glutamax, suplementado con un 10% de suero bovino fetal (SBF), 1% de penicilina-estreptomina y 1,6 % de geneticina (G418) (reactivos de GIBCO, Madrid, España). Las células se cultivaron en frascos de 75 cm con 11 mL del medio específico, incubadas a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> y se hicieron pases 1:4 cada 4-6 días cuando las células llegaron al 80% de confluencia. Para los experimentos, las células se cultivaron en placas de 96 pocillos con fondo transparente, a una densidad de 60x10<sup>4</sup> células/pocillo con 100 µL/pocillo. Tras 24 h de cultivo, las células se trataron con los compuestos objeto de la invención a las concentraciones deseadas (1, 10, 30 y 60 µM) durante 24 h a 37°C y 5% CO<sub>2</sub>. En cada placa se incluyó una variable basal, una variable con tert-butil hidroquinona (TBHQ), 10 µM (control positivo) y las variables problema, en un volumen final de 100 µL. Tras 24 h de incubación con los compuestos objeto de estudio, se midió la actividad de luciferasa mediante un ensayo de bioluminiscencia, para lo que se usó el kit “Luciferase assay system” (Promega E1500). Tras el periodo de incubación, los tratamientos fueron retirados y las células se lavaron con 100 µL de PBS 0,1 M. Una vez retirado el lavado, se añadieron 20 µL del reactivo “lysis buffer” a cada uno de los pocillos. Tras 10 min, la placa se introdujo en un lector multipocillo de luminiscencia, FluoStar optima (BMG labtech).

Tabla 1

Inducción del factor de transcripción Nrf2 por los compuestos de la invención, y el compuesto de referencia TBHQ. Los datos se muestran como la media  $\pm$  E.E. de al menos tres experimentos por cuadruplicado a cuatro concentraciones distintas.

5

Compuesto	R	Actividad de Luciferasa relativa (respuesta respecto a basal)			
		Concentraciones			
		$1 \mu M$	$3 \mu M$	$6 \mu M$	$8 \mu M$
TBHQ			$2,19 \pm 0,1^{**}$	$3,83 \pm 0,3^{***}$	$6,10 \pm 0,1^{***}$
		Concentraciones			
			$10 \mu M$	$30 \mu M$	$100 \mu M$
Melatonina			$1,40 \pm 0,1$	$1,64 \pm 0,1$	$2,22 \pm 0,1$
		Concentraciones			
			$10 \mu M$	$30 \mu M$	$60 \mu M$
Etil Cinamato			$1,46 \pm 0,1^{***}$	$1,40 \pm 0,1^{***}$	$1,55 \pm 0,1^{***}$
1	Me	$2,34 \pm 0,2^{**}$	$2,34 \pm 0,2^{**}$	$12,1 \pm 1,3^{***}$	$30,7 \pm 1,7^{***}$
2	Ph	$1,63 \pm 0,2^*$	$1,63 \pm 0,2^*$	$1,78 \pm 0,1^{**}$	$2,54 \pm 0,3^{***}$
3	<i>p</i> -Me-Ph	$1,26 \pm 0,1$	$1,26 \pm 0,1$	$2,03 \pm 0,1^{***}$	$3,26 \pm 0,3^{***}$
4	<i>o</i> -MeO-Ph	$1,67 \pm 0,1^{**}$	$1,67 \pm 0,1^{**}$	$2,01 \pm 0,1^{***}$	$2,53 \pm 0,1^{***}$
5	<i>m</i> -OMe-Ph	$1,39 \pm 0,1^*$	$1,39 \pm 0,1^*$	$1,63 \pm 0,2^{**}$	$2,09 \pm 0,2^{***}$
6	<i>p</i> -OMe-Ph	$2,02 \pm 0,2^{**}$	$2,02 \pm 0,2^{**}$	$3,40 \pm 0,3^{***}$	$4,62 \pm 0,4^{***}$
7	<i>p</i> -OH-Ph	$0,95 \pm 0,1$	$0,95 \pm 0,1$	$1,09 \pm 0,1$	$1,57 \pm 0,1^{***}$
8	<i>m</i> -MeO, <i>p</i> -OH-Ph	$1,11 \pm 0,1$	$1,11 \pm 0,1$	$1,83 \pm 0,1^{***}$	$2,36 \pm 0,1^{***}$
9	<i>p</i> -F-Ph	$1,92 \pm 0,2^*$	$1,92 \pm 0,2^*$	$2,27 \pm 0,2^{**}$	$4,21 \pm 0,6^{***}$
10	<i>p</i> -Br-Ph	$1,53 \pm 0,2^{**}$	$1,53 \pm 0,2^{**}$	$3,12 \pm 0,5^{***}$	$13,3 \pm 2,1^{***}$
11	<i>p</i> -Cl-Ph	$1,18 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,1$	$1,59 \pm 0,2^{**}$	$3,55 \pm 0,9^{***}$
12	<i>m,p</i> -di-Cl -Ph	$1,16 \pm 0,1$	$1,16 \pm 0,1$	$1,43 \pm 0,1^*$	$2,12 \pm 0,2^{***}$
13	<i>o</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	$1,38 \pm 0,1^*$	$1,38 \pm 0,1^*$	$1,79 \pm 0,1^{***}$	$2,55 \pm 0,2^{***}$
14	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	$1,34 \pm 0,2^*$	$1,34 \pm 0,2^*$	$1,64 \pm 0,2^{**}$	$2,13 \pm 0,2^{***}$
15	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	$2,34 \pm 0,2^*$	$2,34 \pm 0,2^*$	$4,99 \pm 0,5^{***}$	$28,9 \pm 2,9^{***}$
16	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	$1,69 \pm 0,1^{***}$	$1,69 \pm 0,1^{***}$	$2,41 \pm 0,1^{***}$	$3,19 \pm 0,1^{***}$

10

La medida de luminiscencia en unidades arbitrarias es directamente proporcional a la cantidad de luciferasa en cada uno de los pocillos y ésta, directamente proporcional a la inducción del factor Nrf2 por cada uno de los productos objeto de estudio a la concentración establecida. Las medidas se realizaron por duplicado y los valores

fueron normalizados respecto a la luminiscencia de la basal tomando su valor de expresión de luciferasa como 1.

Los resultados de inducción del factor obtenidos para los compuestos objeto de la invención descritos como ejemplos **1** a **16** se muestran en la Tabla 1, expresados como inducción tomando como valor 1 los valores de las células no tratadas.

### **Ejemplo 18**

#### Medida de la capacidad antioxidante de los compuestos: Captación de radicales hidroxilo por los compuestos objeto de la invención

Para estudiar el potencial antioxidante de los compuestos objeto de la invención realizamos el estudio de la capacidad secuestradora de radicales libres mediante la medida de la capacidad de secuestrar radicales de oxígeno (ORAC). Los compuestos objeto de esta invención han sido diseñados como híbridos de melatonina, compuesto natural que presenta un potente efecto secuestrador de radicales libres, además de un efecto antioxidante indirecto por modulación de distintas rutas (Tan y col., **2002**, *Curr Top Med Chem*, 2: 181-97). Tanto la melatonina como la serie de metabolitos intermedios que genera, por ejemplo *N*-acetil-*N*-formil-5-metoxilnuramina o 3-hidroximelatonina, son capaces de detoxificar radicales libres en lo que se ha llamado la cascada antioxidante de la melatonina (Burkhardt y col., **2001**, *Int J Biochem Cell Biol*, 33: 775-83, Seegar y col., **1997**, *Br J Clin Pharmacol*, 44: 283-4, Tan y col., **2000**, *Free Radic Biol Med*, 29: 1177-85). El hecho de que sus metabolitos intermedios también presenten capacidad antioxidante, confiere a esta molécula una eficiencia mayor respecto a otros antioxidantes. Debido a este mecanismo de protección, la melatonina se encuentra presente en altas cantidades en los tejidos y órganos que están expuestos con frecuencia a las agresiones ambientales, como la piel, y en órganos que presentan un alto consumo de oxígeno, como el cerebro.

El método de estudio de secuestradores de radicales libres mide el grado de inhibición del radical peróxido. Se mide como equivalentes de trolox e incluye la extinción de radicales en el tiempo y la reducción del daño oxidativo producido al final del experimento. El protocolo usado se basa en el desarrollado por Ou y col. (Ou y col., **2001**, *J Agric Food Chem*, 49: 4619-26) parcialmente modificado por Dávalos

y col. (Davalos y col., 2004, *J Agric Food Chem*, 52: 48-54). La reacción se llevó a cabo en un tampón fosfato 75 mM (pH 7,4), con un volumen final de 200  $\mu$ L. Se mezclaron 150  $\mu$ L de fluoresceína (concentración final de 70 nM) con 25  $\mu$ L del compuesto a estudiar a la concentración deseada por triplicado, en una placa de 96 pocillos negra con fondo transparente para medidas de fluorescencia.

**Tabla 2**

**Medida de captación de radicales libres por los compuestos de la invención, y el compuesto de referencia melatonina. Los datos se muestran como la media  $\pm$  E.E. de al menos tres experimentos por duplicado.**

Compuesto	R	ORAC (Eq. de Trolox)
Melatonina		2,18 $\pm$ 0,14
1	Me	8,64 $\pm$ 1,98
2	Ph	4,30 $\pm$ 0,50
3	<i>p</i> -Me-Ph	4,44 $\pm$ 0,51
4	<i>o</i> -MeO-Ph	3,02 $\pm$ 0,20
5	<i>m</i> -OMe-Ph	3,52 $\pm$ 0,27
6	<i>p</i> -OMe-Ph	3,51 $\pm$ 0,27
7	<i>p</i> -OH-Ph	9,21 $\pm$ 0,81
8	<i>m</i> -MeO, <i>p</i> -OH-Ph	8,04 $\pm$ 0,66
9	<i>p</i> -F-Ph	3,44 $\pm$ 0,67
10	<i>p</i> -Br-Ph	2,53 $\pm$ 0,18
11	<i>p</i> -Cl-Ph	2,91 $\pm$ 0,32
12	<i>m,p</i> -di-Cl-Ph	5,37 $\pm$ 0,38
13	<i>o</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	3,33 $\pm$ 0,28
14	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	4,13 $\pm$ 0,39
15	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	3,97 $\pm$ 0,38
16	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	4,12 $\pm$ 0,49

La mezcla se pre-incubó durante 15 min a 37°C y, a continuación, se añadieron rápidamente 25  $\mu$ L una solución de dicloruro de 2,2-Azobis(amidopropano) (AAPH) (concentración final; 12 mM). La placa se insertó inmediatamente en un lector de fluorescencia fluostar óptima con filtros de excitación y emisión de 485 y 520 nm respectivamente. Se midió la intensidad de fluorescencia durante 90 min. Cada compuesto se midió a 6 concentraciones diferentes. En el ensayo se incluyó un blanco (fluoresceína + AAPH en tampón fosfato) y una curva de calibración del compuesto

de referencia, Trolox (1-8  $\mu\text{M}$ ). Todas las variables se prepararon por duplicado, en al menos 3 ensayos independientes para cada compuesto. Las curvas de cada uno de los compuestos (I.F.-tiempo) se normalizaron respecto a la curva correspondiente al blanco de cada uno de los experimentos, y se calculó el área bajo la curva (AUC) de decaimiento de fluorescencia. El valor de AUC neto correspondiente a cada uno de los compuestos se calculó substrayendo el valor correspondiente de AUC del blanco. Se realizaron curvas de regresión entre la AUC y la concentración del compuesto para cada una de las muestras. Los valores de ORAC se expresaron como equivalentes de trolox respecto a la curva de calibración de cada ensayo, donde el valor de trolox fue tomado como 1.

### Ejemplo 19

**Estudio de la capacidad neuroprotectora de los compuestos objeto de la invención frente a modelos de toxicidad inducida por estrés oxidativo**

#### Cultivo de células de neuroblastoma SH-SY5Y

Las células SH-SY5Y [ECACC 94030304], procedentes de pases entre el 5 y el 16 tras su descongelación, se mantuvieron en un medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) conteniendo 15 aminoácidos no esenciales y suplementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina 1 mM, 50 unidades/mL de penicilina y 50  $\mu\text{g/mL}$  de estreptomycin (reactivos de GIBCO, Madrid, España). Las células se sembraron en recipientes que contenían medio suplementado y se mantuvieron en un incubador a 37°C en atmósfera húmeda con un 5% de  $\text{CO}_2$  haciendo pases 1:4 dos veces por semana. Para los experimentos, las células se cultivaron en placas de 24 pocillos a una densidad de  $2 \times 10^5$  células /pocillo, o en placas de 96 pocillos a una densidad de  $8 \times 10^4$  células /pocillo. Para los experimentos de citotoxicidad las células se trataron con los fármacos antes de llegar a confluencia, en DMEM con 1% de suero fetal bovino.

30

#### Medida de la viabilidad celular: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol, MTT

El parámetro de que se usó para medir la viabilidad celular fue la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT). La

técnica MTT consiste en una medida indirecta de la viabilidad celular. Este ensayo colorimétrico se basa en la reducción del Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT). Este proceso es realizado por la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa de células metabólicamente activas, la cual transforma al MTT de un compuesto hidrofílico de color amarillo (sal de tetrazolio) a un compuesto violáceo, hidrofóbico (sal de formazán). La cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazán formada (Mosmann, **1983**, *J Immunol Methods*, 65: 55-63). Las células apoptóticas tienen sus mitocondrias dañadas y no realizarán el proceso. Por lo cual, este método permite medir supervivencia y proliferación celular, así como determinar la citotoxicidad de potenciales agentes terapéuticos. Para determinar la viabilidad celular en células SH-SY5Y, se añaden 30 µl/pocillo de MTT (5 mg/mL) y tras 2 h, el medio es retirado sin perder los cristales de formazán que se diluyen en 300 µL de DMSO. Posteriormente, las muestras son transferidas a una placa de 96 pocillos para medir la absorbancia de las muestras a 570 nm. Todos los ensayos de MTT se realizaron por triplicado. Se cuantifica espectrofotométricamente con el lector de absorbancia/fluorescencia FluoStar optima®. Los valores de absorbancia obtenidos con el tóxico solo y con cada compuesto en presencia del tóxico se restaron del valor de absorbancia obtenido en condiciones basales, sin tratamiento. El valor obtenido de la resta de los valores de absorbancia basal menos tóxico solo, se consideró el 100 % de muerte y los valores obtenidos con los compuestos en presencia de tóxico se normalizaron como porcentajes de dicho valor. Para calcular el porcentaje de supervivencia, se restaron estos valores de 100.

Neuroprotección ejercida por los compuestos objeto de esta invención 1-16: La activación de la *vía* Nrf2-ARE por los compuestos ejerce un efecto neuroprotector frente a modelos de estrés oxidativo, debido a la expresión de diversos genes citoprotectores. Por tanto, estudiamos la capacidad neuroprotectora de los compuestos objeto de esta patente en modelos *in vitro* de citotoxicidad inducida por estrés oxidativo. Se evaluó el efecto neuroprotector de los compuestos en células de neuroblastoma humano, concretamente el potencial neuroprotector de estos compuestos frente a 1) el estrés oxidativo producido por rotenona y oligomicina A, bloqueantes de la cadena respiratoria de la mitocondria según se describe en

(Halliwell, **1992**, *J Neurochem*, 59: 1609-23, Newhouse y col., **2004**, *Toxicol Sci*, 79: 137-46), respectivamente, con dos protocolos diferenciados, y (2) la toxicidad inducida por el compuesto Menadiona, que induce toxicidad por su capacidad electrófila. Este compuesto genera estrés oxidativo en la célula al ser metabolizada por enzimas microsomales produciéndose radicales hidroxilo y ROS. Produce una despolarización del potencial de membrana mitocondrial, generando una liberación de factores apoptóticos tales como el citocromo c, desencadenando sucesivamente la activación de una cascada de caspasas (Loor y col., **2010**, *Free Radic Biol Med*, 49: 1925-36, Chuang y col., **2002**, *Cancer Res*, 62: 6246-54). La activación de la caspasa 3, puede causar la proteólisis de proteínas celulares clave, e inducir la fragmentación del ADN, conduciendo en última instancia a la apoptosis celular (Gerasimenko y col., **2002**, *J Cell Sci*, 115: 485-97).

1) Neuroprotección frente a estrés oxidativo inducido por la combinación de rotenona (30  $\mu$ M) y oligomicina (10  $\mu$ M):

a. **Ejemplo 19a:** Modelo de Pre-incubación:

Este diseño se plantea para estudiar en detalle el potencial efecto inductor de Nrf2 de los compuestos durante el período de pre-incubación, de forma que, al no estar presente conjuntamente con el tóxico eliminamos el potencial efecto secuestrador de radicales libres que presumiblemente también poseen los compuestos. Para este estudio planteamos un protocolo en el que las células son pre-incubadas con cada uno de los derivados estudiados a la concentración 1  $\mu$ M durante 24 h. Tras el periodo de pre-incubación, el medio se retiró y fue sustituido por medio de cultivo con la mezcla de tóxicos rotenona/oligomicina-A, a las concentraciones de 30  $\mu$ M y 10  $\mu$ M respectivamente. Este diseño se plantea para estudiar en detalle el potencial efecto inductor de Nrf2 de los compuestos durante el periodo de pre-incubación.

En todos los ensayos farmacológicos se utilizó un control positivo como comparación y para evaluar la bondad del método empleado. En el todos los experimentos se utilizó melatonina (1  $\mu$ M) que ha demostrado capacidad

neuroprotectora en diversos modelos de estrés oxidativo, incluido el modelo de rotenona/oligomicina.

Los resultados obtenidos para los compuestos descritos como compuestos 1 a 16 que se muestran en la Tabla 3, vienen expresados en porcentaje de supervivencia celular y en porcentaje de la actividad neuroprotectora.

5

**Tabla 3**  
**Porcentaje de protección neuronal producido por los compuestos de la invención y melatonina, a la concentración de 1  $\mu$ M. Los datos se expresan como la media  $\pm$  E.E. de al menos tres experimentos por triplicado, realizados con tres lotes distintos de células.**

10

Compuesto	R	Rot/Olig (30/10) Pre-incubación	
		% Supervivencia	% Protección
Basal		100	
Rote/Olig		58,09 $\pm$ 2,17	
Melatonina		71,76 $\pm$ 2,81	31,58***
1	Me	70,38 $\pm$ 4,03	28,48 **
2	Ph	72,65 $\pm$ 3,59	34,66**
3	<i>p</i> -Me-Ph	67,03 $\pm$ 3,21	20,49***
4	<i>o</i> -MeO-Ph	67,07 $\pm$ 2,61	19,04**
5	<i>m</i> -OMe-Ph	70,17 $\pm$ 2,42	27,07***
6	<i>p</i> -OMe-Ph	69,97 $\pm$ 3,04	29,79***
7	<i>p</i> -OH-Ph	71,55 $\pm$ 4,92	32,47***
8	<i>m</i> -MeO, <i>p</i> -OH-Ph	73,95 $\pm$ 3,13	37,00***
9	<i>p</i> -F-Ph	67,41 $\pm$ 2,13	21,52***
10	<i>p</i> -Br-Ph	71,11 $\pm$ 2,61	30,20***
11	<i>p</i> -Cl-Ph	73,17 $\pm$ 3,12	33,53***
12	<i>m,p</i> -di-Cl-Ph	70,12 $\pm$ 4,35	25,28**
13	<i>o</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	66,96 $\pm$ 3,01	22,09**
14	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	72,45 $\pm$ 2,92	34,90***
15	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	73,36 $\pm$ 3,31	37,46***
16	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	68,45 $\pm$ 2,88	23,00**

15

**b. Ejemplo 19b: Modelo de Pre- y co-incubación:**

En este modelo, se realizó una pre-incubación de 24 h con los compuestos sintetizados a una concentración de 1  $\mu$ M y una co-incubación de 24 h de estos en

presencia rotenona/oligomicina A (30  $\mu$ M/10  $\mu$ M). Transcurridas 24h, la viabilidad celular fue evaluada por el método de la reducción de MTT. Con este protocolo se obtiene información sobre todas las potenciales actividades biológicas presentes en la estructura objeto de estudio.

5

Tabla 4

**Porcentaje de protección neuronal producido por los compuestos de la invención y melatonina, a la concentración de 1  $\mu$ M. Los datos se expresan como la media  $\pm$  E.E. de al menos tres experimentos por triplicado, realizados con tres lotes distintos de células.**

10

Compuesto	R	Rot/Olig (30/10 ) Pre y coincubación	
		% Supervivencia	% Protección
Basal		100,00	
Rote/Olig		48,64 $\pm$ 2,54	
Melatonina		68,27 $\pm$ 4,27	31,08***
1	Me	76,98 $\pm$ 1,30	28,76***
2	Ph	73,69 $\pm$ 4,65	47,99***
3	<i>p</i> -Me-Ph	76,40 $\pm$ 3,89	55,14***
4	<i>o</i> -MeO-Ph	69,90 $\pm$ 4,17	28,05*
5	<i>m</i> -OMe-Ph	78,70 $\pm$ 4,37	57,58***
6	<i>p</i> -OMe-Ph	71,57 $\pm$ 3,94	44,08***
7	<i>p</i> -OH-Ph	79,67 $\pm$ 2,37	39,76***
8	<i>m</i> -MeO, <i>p</i> -OH-Ph	81,09 $\pm$ 1,71	41,73***
9	<i>p</i> -F-Ph	69,62 $\pm$ 2,63	40,46***
10	<i>p</i> -Br-Ph	70,40 $\pm$ 2,21	40,75***
11	<i>p</i> -Cl-Ph	70,15 $\pm$ 3,70	28,44**
12	<i>m,p</i> -di-Cl-Ph	69,86 $\pm$ 3,47	27,82**
13	<i>o</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	73,83 $\pm$ 4,55	50,21***
14	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	72,56 $\pm$ 3,75	45,94***
15	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	72,96 $\pm$ 2,99	47,61***
16	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	76,52 $\pm$ 2,18	29,53***

15

Al estar presente el fármaco durante las 24 horas previas a la incubación del tóxico, éste es capaz de mostrar su capacidad inductora del factor Nrf2 favoreciendo así la supervivencia celular. Además, también está presente a la vez que exponemos las células al estímulo tóxico, la mezcla de rotenona/oligomicina A que provoca la aparición de una gran cantidad de radicales libres en el interior celular. Estos radicales

dañan la célula e inducen la apoptosis celular. Cuando el compuesto está presente durante esta etapa puede mostrar, además, su carácter secuestrador de radicales libres. Los porcentajes de supervivencia y protección se resumen en la Tabla 4.

5    2) **Ejemplo 19c:** Neuroprotección frente a estrés oxidativo inducido por menadiona:

10            Con el fin de determinar la capacidad neuroprotectora en otro modelo de estrés oxidativo, seleccionamos como tóxico menadiona. Este compuesto es una cetona aromática policíclica (1,4-naftoquinona) que tiene la capacidad de generar radicales libres intracelulares en múltiples sitios a través de reacciones radicálicas redox en cadena vía activación de NADPH/quinona oxidasa. También es capaz de inducir fragmentación de ADN y depletar a la célula del antioxidante natural glutatión de forma rápida. La menadiona induce apoptosis a través de la regulación negativa de ERK y JNK, seguido por la activación de caspasa 3 y la ruptura de la ADP-ribosa polimerasa (PARP).

15            Los estudios de neuroprotección frente a menadiona han sido diseñados, de igual forma que en el caso anterior, con pre- y co-incubación. Las células de neuroblastoma humano *SH-SY5Y* fueron pre-incubadas con cada uno de los compuestos a la concentración de 1  $\mu$ M durante 24 h, transcurridas las cuales el medio fue sustituido por medio fresco con menadiona a la concentración de 8  $\mu$ M y cada uno de los compuestos (1  $\mu$ M) durante 24 h más. Finalmente, la viabilidad celular fue medida mediante la técnica de reducción de MTT.

**Tabla 5**  
**Porcentaje de protección neuronal producido por los compuestos de la invención y melatonina, a la concentración de 1  $\mu$ M. Los datos se expresan como la media  $\pm$  E.E. de al menos tres experimentos por triplicado, realizados con tres lotes distintos de células.**

Compuesto	R	Menadiona (8 $\mu$ M) pre y co SH-SY5Y	
		% Supervivencia	% Protección
Basal		100	
Menadiona		62,49 $\pm$ 2,65	
Melatonina		72,86 $\pm$ 5,24	37,35***
1	Me	87,65 $\pm$ 1,74	63,28***
2	Ph	73,99 $\pm$ 3,18	32,45***
3	<i>p</i> -Me-Ph	71,42 $\pm$ 2,43	25,01*
4	<i>o</i> -MeO-Ph	90,53 $\pm$ 1,97	67,12***
5	<i>m</i> -OMe-Ph	75,96 $\pm$ 3,31	38,11***
6	<i>p</i> -OMe-Ph	74,67 $\pm$ 2,91	35,77***
7	<i>p</i> -OH-Ph	86,76 $\pm$ 3,24	61,75***
8	<i>m</i> -MeO, <i>p</i> -OH-Ph	89,88 $\pm$ 1,86	69,39***
9	<i>p</i> -F-Ph	71,62 $\pm$ 3,74	29,65*
10	<i>p</i> -Br-Ph	72,38 $\pm$ 3,75	27,62**
11	<i>p</i> -Cl-Ph	85,65 $\pm$ 2,93	57,01***
12	<i>m,p</i> -di-Cl-Ph	86,53 $\pm$ 3,04	59,33***
13	<i>o</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	74,90 $\pm$ 2,19	36,22***
14	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	78,46 $\pm$ 3,03	44,79***
15	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	73,23 $\pm$ 3,43	31,64**
16	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	84,31 $\pm$ 2,15	53,57***

### Ejemplo 20

#### Propiedades toxicológicas de los compuestos objeto de esta invención

En general, los compuestos con capacidad inductora del factor de transcripción Nrf2 podrían presentar efecto hepatotóxico, debido al carácter electrófilo que,

generalmente, los caracteriza. Los derivados objeto de esta invención fueron diseñados para evitar esta toxicidad y mejorar su perfil de seguridad. El hígado juega un papel esencial en el metabolismo de compuestos endógenos y exógenos. Los hepatocitos captan estos compuestos y tras metabolizarlos, son eliminados por distintas vías. Los compuestos metabolizados, suelen presentar menos actividad farmacológica y menor toxicidad que los correspondientes principios activos. Sin embargo, en determinados casos, los principios activos o sus correspondientes metabolitos pueden resultar tóxicos para los hepatocitos. La toxicidad hepática es una de las principales causas para la retirada de fármacos de los estudios preclínicos. La línea celular HepG2 muestra la mayoría de las características genotípicas y fenotípicas de las células hepáticas normales, y poseen las funciones típicas de las células hepáticas humanas. Además, estas células han sido definidas por la EMA (European Medicines Agency) como modelo de hepatotoxicidad por medida de la inducción de apoptosis y/o supervivencia celular. Por tanto, se evaluó el perfil de seguridad de los compuestos objeto de la presente invención en la línea celular de hepatocarcinoma HepG2. Las células HepG2 se cultivaron en flask T75 usando como medio de cultivo EMEM suplementado con aminoácidos no esenciales, 10 % de suero fetal bovino, 50 unidades/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomina (reactivos de GIBCO, Madrid, España). Los cultivos se mantuvieron en un incubador con una mezcla de gases de O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (95/5 %) a 37°C con atmósfera húmeda haciendo pases 1:2 dos veces por semana cuando llegaban a confluencia del 90%. Todos los experimentos se realizaron en células que estaban entre los pases 5 y 15. Para los experimentos, las células se cultivaron en placas de 96 pocillos a una densidad de 4x10<sup>4</sup> células/pocillo en 200 µL de medio de cultivo. Tras 24 h en cultivo, el medio de mantenimiento se retiró y se sustituyó por 100 µL de la correspondiente disolución de los compuestos objeto de la invención en medio de cultivo a las concentraciones deseadas (1, 10, 30 y 100 µM). Los compuestos fueron estudiados por triplicado, incluyendo en cada experimento 3 pocillos sin tratamiento, que fue considerado el 100 % de viabilidad (condiciones basales). Tras 24 h de incubación con los tratamientos, la supervivencia fue evaluada mediante el método de reducción de MTT. Con objeto de estudiar su perfil de seguridad más a fondo, también se evaluó su efecto sobre las células usadas

para los experimentos de neuroprotección, la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Los métodos de mantenimiento y cultivo de esta línea celular han sido descritos anteriormente. Para los experimentos de toxicidad, las células SH-SY5Y fueron cultivadas en placas de 96 pocillos a la densidad de  $6 \times 10^4$  células/pocillo. Las condiciones experimentales fueron las mismas que las utilizadas para el estudio de toxicidad en las células HepG2.

**Tabla 6**

**DL<sub>50</sub> de los compuestos de la invención, medida como reducción de viabilidad celular en la línea de hepatocarcinoma HepG2 y en la línea neuronal SH-SY5Y. Los datos se expresan como la media  $\pm$  E.E. de al menos 3 experimentos por triplicado, realizados con 3 lotes distintos de células.**

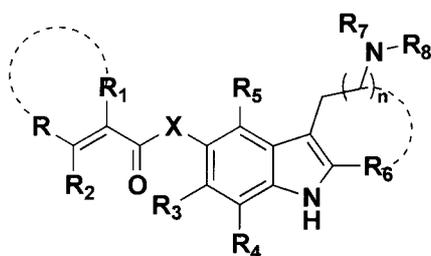
Compuesto	R	SH-SY5Y EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HepG2 EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
<b>Melatonina</b>		> 100	> 100
<b>1</b>	<b>Me</b>	> 100	> 100
<b>2</b>	<b>Ph</b>	>100	> 100
<b>3</b>	<i>p</i> -Me-Ph	80	> 100
<b>4</b>	<i>o</i> -MeO-Ph	64	> 100
<b>5</b>	<i>m</i> -OMe-Ph	83	> 100
<b>6</b>	<i>p</i> -OMe-Ph	60	> 100
<b>7</b>	<i>p</i> -OH-Ph	> 100	> 100
<b>8</b>	<i>m</i> -MeO, <i>p</i> -OH-Ph	> 100	> 100
<b>9</b>	<i>p</i> -F-Ph	>100	> 100
<b>10</b>	<i>p</i> -Br-Ph	60	> 100
<b>11</b>	<i>p</i> -Cl-Ph	> 100	> 100
<b>12</b>	<i>m,p</i> -di-Cl-Ph	51	> 100
<b>13</b>	<i>o</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	>100	> 100
<b>14</b>	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	>100	> 100
<b>15</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	70	> 100
<b>16</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	>100	> 100

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6 expresados como la dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>), o concentración necesaria para reducir un 50% la viabilidad de las condiciones basales (sin tratamiento) medida por el método de la reducción de MTT. En general, todos los compuestos mostraron baja toxicidad en la línea de

neuroblastoma humano SH-SY5Y. Por otra parte, ninguno de ellos mostró toxicidad en la línea de hepatocarcinoma HepG2, por lo que los compuestos objeto de esta invención, mostrarían una baja o nula hepatotoxicidad.

## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde

R se selecciona del grupo consistente en:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-; o
  - fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor; cloro; bromo; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-; y/o
  - un grupo heteroarilo seleccionado entre 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo,

1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 5-tetrazolilo, estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;

5

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro y carboxilato o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-;

10

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro y carboxilato o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-;

15

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;

20

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-

25

R<sub>8</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-

30

o  $R_7 = R_8$  de formula  $=C=S$ ;

X se selecciona entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre,  $-SO-$  o  $SO_2$ ,

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

5 sus sales, profármacos o solvatos,

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R se selecciona del grupo consistente en fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor; cloro; alquilo( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; alcoxilo( $C_1-C_6$ ) y nitro; o un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor; cloro; alquilo( $C_1-C_6$ ); alcoxilo y nito.

15  $R_1$  es hidrógeno;

$R_2$  es hidrógeno;

$R_3$  es hidrógeno;

$R_4$  es hidrógeno;

$R_5$  es hidrógeno;

$R_6$  es hidrógeno;

20  $R_7$  es acilo ( $C_2$ )

$R_8$  es hidrógeno; y

n es un entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y

sus sales, profármacos o solvatos, preferentemente, sus sales farmacéuticamente aceptables..

25

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R es fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre flúor; alquilo( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; alcoxilo( $C_1-C_6$ ) y nitro;

30  $R_7$  es acilo

$R_8$  es hidrógeno; y

n es 1; y

sus sales, profármacos o solvatos, preferentemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R es fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre flúor; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y nitro;

$R_7 = R_8$  es =C=S; y

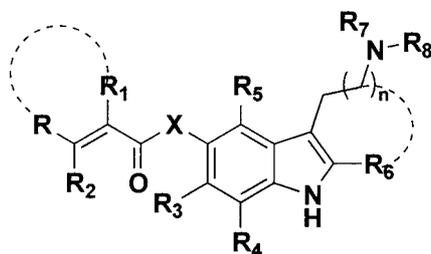
n es 1; y

sus sales, profármacos o solvatos, preferentemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según la reivindicación 3, seleccionado entre:

- Cinamato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(3-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(2-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-clorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-bromofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-fluorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-metilfenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(3,4-diclorofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-nitrofenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-2-butenato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-hidroxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo
- (*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-acrilato de 3-(2-acetamidoetil)-1*H*-indol-5-ilo

## 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

5

donde

R se selecciona del grupo consistente en:

- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-; o
- fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor; cloro; bromo; alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-; y/o
- un grupo heteroarilo seleccionado entre 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-

25

ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 5-tetrazolilo, estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro y carboxilato o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, o -  
10 CH=CH-CH=CH-;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro y carboxilato o  
15 bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, o -  
CH=CH-CH=CH-;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;  
20

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro o bien dos  
25 grupos pueden formar conjuntamente un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-

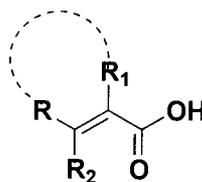
R<sub>8</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro o bien dos  
30 grupos pueden formar conjuntamente un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-;

o R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> de formula =C=S;

X se selecciona entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre, -SO- o SO<sub>2</sub>

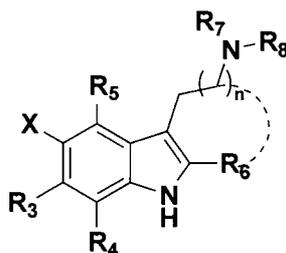
n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
sus sales, profármacos o solvatos,

5 que comprende hacer reaccionar un ácido de fórmula (II):



(II)

donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado indicado previamente;  
con un compuesto de fórmula (III):



(III)

10

donde, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y n tienen el significado indicado previamente.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción entre el compuesto de  
15 fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un catalizador seleccionado entre HATU, DCC o EDCI, en un disolvente seleccionado entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y sus mezclas.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según  
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, profármaco o solvato, farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o  
25 de una sal, profármaco o solvato, farmacéuticamente aceptable del mismo, en la

elaboración de una composición farmacéutica con efecto inductor de Nrf2 y/o antioxidante y/o neuroprotector y/o inmunomodulador.

- 5           **10.** Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o de una sal, profármaco o solvato, farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa central y/o periférica o de una enfermedad isquémico-cerebral (ictus).
- 10          **11.** Uso según la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa sea la enfermedad de Alzheimer.
- 12.** Uso según la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa sea la enfermedad de Parkinson.
- 15          **13.** Uso según la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa sea la enfermedad de Huntington.
- 14.** Uso según la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa sea la
- 20          esclerosis múltiple.
- 15.** Uso según la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa sea el ictus cerebral.
- 25          **16.** .Uso según la reivindicación 16, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa sea la esclerosis lateral amiotrófica.
- 17.** Uso según cualquiera de las reivindicaciones 8-16, en el que un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato, farmacéuticamente aceptable del mismo se use
- 30          para la fabricación de un medicamento para su administración por vía oral, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravascular o rectal.

- 18.** Uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato, farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria comprendida entre 0,1 y 100 mg/kg peso corporal.
- 5 **19.** Uso según la reivindicación 19, en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis diaria comprendida entre 2 y 5 mg/kg peso corporal.