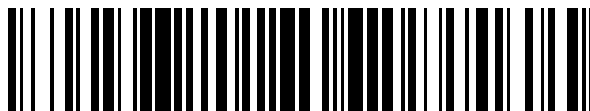


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 599**

21 Número de solicitud: 201500354

51 Int. Cl.:

**C07D 209/14** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**14.05.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**15.11.2016**

Fecha de concesión:

**08.08.2017**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**16.08.2017**

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
LA PRINCESA (44.0%)  
C/ Diego de León 62  
28006 Madrid (Madrid) ES;  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (43.0%)  
y  
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO (13.0%)**

72 Inventor/es:

**LAJARÍN CUESTA, Rocío;  
ARRANZ TAGARRO, Juan Alberto ;  
PÉREZ DE NANCLARES, Carmen ;  
GANDÍA JUAN, Luis ;  
GARCÍA GARCÍA, Antonio y  
DE LOS RÍOS SALGADO, Cristóbal**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

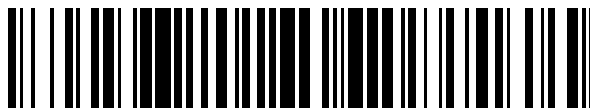
54 Título: **Nuevos derivados de (1H-Indol-3-Ilmetil) Dimetilamina con actividad bloqueador de los canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de voltaje, preferentemente NO-L, y su aplicación en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso**

ES 2 589 599 B1

19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

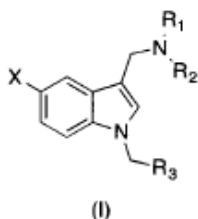
ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 589 599**

21 Número de solicitud: 201500354

## 57 Resumen:

Nuevos derivados de (1H-INDOL-3-ILMETIL) Dimetilamina con actividad bloqueador de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje, preferentemente NO-L, y su aplicación en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso.



La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), y su uso en la manufactura de medicamentos útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y periférico, como las enfermedades neurodegenerativas, el ictus, la epilepsia, la migraña, dolor neuropático o, en general, cualquier enfermedad producida por la alteración de las funciones biológicas sobre las que actúan dichos productos. Una de las estrategias terapéuticas para tratar estas enfermedades es la reducción de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje (CCDV). Así, los compuestos reivindicados en esta invención regulan la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  en las células excitables, la cual se ve alterada en estas dolencias. Entre todos los tipos de CCDV, los compuestos de fórmula general (I) actúan preferentemente por los denominados no-L, por lo que carecerían de efectos secundarios periféricos de tipo hemodinámico, donde los CCDV de tipo L son predominantes. La presente invención se puede enmarcar en el campo de la industria farmacéutica.

## DESCRIPCIÓN

5 **NUEVOS DERIVADOS DE (1H-INDOL-3-ILMETIL)DIMETILAMINA CON  
ACTIVIDAD BLOQUEADOR DE LOS CANALES DE Ca<sup>2+</sup> DEPENDIENTES DE  
VOLTAJE, PREFERENTEMENTE NO-L, Y SU APLICACIÓN EN EL  
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO**

**SECTOR DE LA TÉCNICA**

10 La presente invención se incluye en el campo de la  
investigación e industria farmacéutica. En particular, se  
centra en la síntesis química de nuevos derivados con  
esqueleto de indol y su aplicación para el tratamiento de  
enfermedades del sistema nervioso.

15

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

En general, se acepta que la alteración del mecanismo que  
regula finamente los niveles de Ca<sup>2+</sup> citosólico puede llevar  
a la muerte neuronal por excitotoxicidad (Science 1979,  
2006, 700-702) o neurodegeneración (Aging cell, 2007, 6,  
337-350). Los niveles de Ca<sup>2+</sup> deben oscilar en torno a un  
punto crítico, más allá del cual una señal citoprotectora  
puede convertirse en citotóxica (Proc. Natl. Acad. Sci.  
USA, 1989, 86, 6421-6425). El control de los niveles  
intracelulares de Ca<sup>2+</sup> mediante el empleo de fármacos que  
25 bloquean los canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes de voltaje (CCDV)  
es una de las estrategias terapéuticas más comunes para  
tratar enfermedades cardiovasculares como la hipertensión,  
la angina de pecho o las arritmias, donde los "Ca<sup>2+</sup>-  
antagonistas" actúan reduciendo el flujo del ion Ca<sup>2+</sup> a  
30 través de estos canales, que en el sistema circulatorio son  
del tipo L, denominado Ca<sub>v</sub>1.2. Sin embargo, esta actividad  
farmacológica ha dificultado el posicionamiento de estos  
medicamentos para el tratamiento de otras enfermedades,  
como las del sistema nervioso, aunque la correlación entre  
la alteración del Ca<sup>2+</sup> y estas patologías está bien  
35 documentada. Por ejemplo, en las enfermedades  
neurodegenerativas, la alteración de la señal intracelular

de  $\text{Ca}^{2+}$  es causa o consecuencia de la alteración en ciertas proteínas que caracterizan estas afecciones. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$ , libre y unido a proteínas, así como la actividad de proteasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  se incrementa en neuronas con ovillos neurofibrilares (*Ciba Found. Symp.* 1992, 169, 201-210). Además, el péptido  $\beta$ -amiloide altera la homeostasis neuronal del  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) (*PNAS* 1994, 91, 3270-3274) y su presencia se ha asociado a una hiperactividad de los CCDV de tipo P/Q. En la enfermedad de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas utilizan CCDV de subtipo  $\text{Ca}_v1.3$  para producir potenciales de acción, por lo que la continuada entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  hace que estas neuronas sean particularmente vulnerables (*Nature* 2007, 447, 1081-1086). En la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se ha descrito que la neurodegeneración se debe fundamentalmente a la entrada anómala de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los receptores para glutamato de los tipos NMDA (NMDAr) y AMPA, además de por los CCDV (*J. Neurosci.* 1987, 7, 369-379). Este elevado  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico conduce a una disfunción mitocondrial que deriva en una mayor producción de ERO, una reducción en la síntesis de ATP y la apertura del poro transitorio de permeabilidad mitocondrial (*J. Neurosci.* 2000, 20, 240-250). En la enfermedad de Huntington, la proteína huntingtina expandida ( $\text{Htt}^{\text{exp}}$ ) se une directamente a la subunidad  $\alpha_2\delta$  y a la subunidad formadora del poro de los CCDV de tipo N, ayudando a la formación de poros (*PLoS Genet.* 2007, 3, e82). En las ataxias espinocerebelosas del tipo II, existe una alteración de los CCDV de tipo P/Q (*Mol. Neurobiol.* 2013, 47, 90-104).

Por otra parte, el ictus, la principal causa de discapacidad en países desarrollados y una de las primeras causas de muerte (*Neuropharmacol.* 2008, 55, 250-256), conduce a la muerte neuronal principalmente por una entrada masiva de  $\text{Ca}^{2+}$  debida fundamentalmente a una sobreexposición al neurotransmisor excitatorio glutamato, que provoca la

35

5 entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  por los NMDAR y por los CCDV. Si bien los ensayos clínicos con  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonistas para tratar el ictus han fracasado, existen observaciones experimentales que confirman la relación entre muerte neuronal por isquemia cerebral y sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$ , como aquella donde el nimodipino redujo el tamaño del infarto en un modelo murino de isquemia cerebral (*Stroke* 1995, 26, 1888-1892).

Existen diversos fármacos prescritos en la actualidad para el tratamiento de la epilepsia, como la gabapentina o la pregabalina, donde su mecanismo de acción es, al menos en 10 parte, consecuencia de su acción bloqueadora de CCDV. Este bloqueo mitigaría la alterada liberación de glutamato observada en esta patología, que está controlada parcialmente por los CCDV de tipo P/Q (*J. Neurosci.* 2001, 21, 3721-3728; *Neuropharmacol.* 2004, 46, 743-749).

15 Otra indicación terapéutica de los bloqueadores de CCDV es el dolor. Así, el análogo sintético de la  $\omega$ -conotoxina MVIIA (ziconotide), que bloquea reversiblemente los CCDV de tipo N, se utiliza para paliar el dolor crónico grave asociado al cáncer, al VIH y al dolor neuropático (*Neurosci. Lett.* 1992, 136, 161-164; *Pain* 2002, 96, 119-20 127).

Para evitar la posible aparición de efectos adversos cardiovasculares, se han realizado grandes esfuerzos científicos y económicos con el objetivo de desarrollar ligandos más selectivos para CCDV que no afecten al CCDV de tipo L, en concreto del subtipo  $\text{Ca}_v1.2$ , presente en el 25 corazón y en el músculo liso. Sin embargo, son pocos los ejemplos descritos hasta el momento de ligandos selectivos para otros tipos de canales (N, P/Q o T), destacando aquellos referidos a ligandos selectivos de los CCDV de tipo T, denominados de bajo umbral de activación (*Exp. Op. Ther, Pat.* 2014, 24, 959-977). Para los CCDV de tipos de N y P/Q, las contribuciones han sido muy escasas y casi siempre basadas en peptidomiméticos, aunque el bloqueo de estos tipos de canales tiene un nicho terapéutico en la mayoría de las patologías comentadas anteriormente (*Exp. Op. Ther, Pat.* 2014, 24, 959-977). Así, la búsqueda de 35

nuevas entidades químicas que bloqueen selectivamente los CCDV de los tipos N o P/Q se convierte en una prioridad de primer orden tanto desde el punto de vista terapéutico, para desarrollar nuevas medicinas que mitiguen estas patologías, como desde el punto de vista farmacológico, en cuanto que el desarrollo de nuevas entidades químicas más selectivas contra los CCVD de los tipos N, P/Q o R debería ayudar al esclarecimiento de la contribución de estos tipos de CCDV a los mecanismos fisiológicos y patológicos donde la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  celular juega un papel clave.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

#### 15 **Descripción breve**

El objeto de esta invención se refiere a nuevos compuestos basados en el esqueleto de indol hasta ahora no descritos en la literatura científica, los cuales presentan en su molécula una o más actividades biológicas que los convierten en productos potencialmente útiles, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington o la ELA, entre otras, el ictus, el dolor como la migraña, el dolor crónico grave o el dolor neuropático, entre otros, o la epilepsia, que ejercen su acción mediante la regulación de la concentración citosólica de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_c$ ), preferentemente a través del bloqueo de los CCDV de los tipos no-L.

#### **Descripción detallada**

La presente invención se basa en la preparación química de una familia de compuestos, de fórmula general **I**, hasta ahora no descritos.

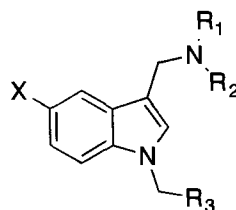
Estos nuevos compuestos, sometidos a evaluación farmacológica, han presentado interesantes actividades biológicas:

- 35 • Reducción de la  $[\text{Ca}^{2+}]_c$  en situaciones de despolarización por alto  $\text{K}^+$

- Bloqueo de las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de CCDV, preferentemente a través de los tipos no-L
- Neuroprotección en cultivos celulares de neuroblastoma humano sometidos a un modelo de hiperfosforilación de la proteína Tau
- Neuroprotección en cultivos neuronales de corteza motora de rata sometidos a un modelo de despolarización por apertura de los canales de  $\text{Na}^+$
- Neuroprotección en preparados de rodajas de hipocampo de rata sometidos a un modelo de excitotoxicidad por sobreexposición a glutamato

Los resultados obtenidos muestran que nos hallamos ante una familia de productos de alto interés terapéutico para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington o la ELA, entre otras, el ictus, dolor como migraña, el dolor crónico grave o el dolor neuropático, entre otros, o la epilepsia, o en cualquier patología donde la reducción de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  pueda tener un interés terapéutico.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a los mismos productos de fórmula general (I):



(I)

donde:

X puede ser cualquier átomo halógeno o resto alquilo del tipo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo o mayores elongaciones y ramificaciones de cadenas hidrocarbonadas saturadas.

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  pueden ser cadenas alquílicas del tipo metilo, etilo, propilo o formar un ciclo donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  sean -

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2$ , siendo  $n$  un número natural entero entre 1 y 5.

$R_3$  puede ser H, fenilo (Ph), etinilo ( $-\text{C}\cdot\text{CH}$ ), propilo (Pr), propionatos de alquilo o propilos unidos a halógenos ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}$ , donde Y puede ser F, Cl, Br, o I) o a aminas libres ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), alquiladas o cíclicas ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}[-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-]$ , siendo  $n$  un número natural entero entre 1 y 5).

El clorhidrato de un compuesto de la fórmula general (**I**), donde  $X = \text{Br}$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son metilo y  $R_3$  es Ph ha sido previamente descrito en "N-(3-Indolylcarbonyl)-N-isopropylhydrazines" 1963, GB933566 19630808; Hennig I., Lindner E. "Indoles" 1963, DE1156813 19631107; y Ehrhart G., Henning, I "1-Benzylgramine derivatives with serotonin antagonism" Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1961, 294, 550-5.

Por "compuesto de la invención" también se refiere en la presente invención a cualquiera de sus derivados, un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo.

El término "alquilo" o "alquiladas" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, halógeno, haloalquilo, amino, aminoalquilo, aminocicloalquilo, amonioalquilo, amoniocicloalquilo o, en general, cualquier sustituyente situado en cualquier posición.

En una realización preferida de la presente invención, X es Br o metilo,  $R_1$  y  $R_2$  son metilo o forman un ciclo de piperidina con el N al que se unen ( $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ ), y  $R_3$  es

35



fenilo, propilo, cloropropilo, piperidin-1-ilpropilo, etoxicarboniletilo o etinilo.

En otra realización más preferida, los compuestos de la invención se seleccionan de la lista que comprende:

- 5
- 1-(5-bromo-1-butil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina
  - 1-(5-bromo-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina
  - 4-(5-bromo-3-[(dimetilamino)metil]-1*H*-indol-1-il)butanoato de etilo

10

  - 1-[5-bromo-1-(2-propin-1-il)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina
  - 1-bencil-5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol

15

  - 5-bromo-1-butil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
  - 5-bromo-1-(4-clorobutil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
  - 5-bromo-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol

20

  - 4-[5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol-1-il]butanoato de etilo
  - 5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1-(2-propin-1-il)-1*H*-indol
  - 1-(1-bencil-5-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

25

  - *N,N*-dimetil-1-(5-metil-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-1*H*-indol-3-il)metanamina
  - *N,N*-dimetil-1-[5-metil-1-(2-propin-1-il)-1*H*-indol-3-il]metanamina

30

  - 1-bencil-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
  - 1-butil-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol

35



en donde  $R_3$  representa los átomos y sustituyentes indicados más arriba al describir la fórmula general (I)

5 b) Reacción de Mannich con los compuestos de fórmula general (III) en medio ácido débil, en presencia de formaldehído y dimetilamina o piperidina como fuentes de amina, para dar los compuestos de fórmula general (I).

10 c) En ciertos casos particulares, los compuestos de fórmula general (III) donde  $R_3$  es el resto 3-cloropropilo permiten a través de una sustitución nucleófila con piperidina en medio básico el acceso a otros compuestos de fórmula general (III) donde  $R_3$  es el resto 3-(piperidin-1-il)-propilo.

15

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de los compuestos representados con la fórmula general (I) en la elaboración de un medicamento o una composición farmacéutica con actividades bloqueadoras de la entrada de  $Ca^{2+}$  y/o neuroprotectora, útiles para el tratamiento de patologías del sistema nervioso o, en general, de enfermedades susceptibles de beneficiarse de las actividades biológicas mostradas por los productos descritos en la presente invención, o bien de una sal, un derivado, profármacos o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

25

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales

30

35

farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los expertos en la materia. Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) en el citado individuo. Ventajosamente, este derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un receptor biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un receptor biológico del mismo. La preparación de este profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z y E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales en las cadenas  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$ . Los isómeros, los enantiómeros o los diastereoisómeros individuales, y las mezclas de los mismos caen, dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o los diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

35

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como  
5 derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del derivado farmacéuticamente aceptable no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula  
10 (I), sus isómeros, sus sales, sus profármacos o sus solvatos se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos habituales,  
15 tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo materiales considerados tóxicos a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70% y más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del  
20 compuesto de fórmula (I), o de sus sales, sus solvatos o profármacos.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente  
25 enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ , están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus  
30 sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos y/o sus solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma  
35

composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea, o no, a la de la composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o un profármaco, solvato, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los adyuvantes y los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y los vehículos conocidos por los expertos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o del compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, la edad y el estado del paciente, la gravedad de la alteración o del trastorno, y de la ruta y la frecuencia de administración.

En otra realización particular, dicha composición terapéutica se prepara en una forma sólida o una suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser suministrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral.

El uso de los compuestos de la invención es compatible con su utilización en protocolos en que los compuestos de la fórmula (I), o sus mezclas, se usan por sí mismos o en combinaciones con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

En otro aspecto, esta patente presenta un método para el tratamiento de pacientes afectados por enfermedades

neurodegenerativas, ictus, epilepsia, migraña, dolor neuropático o dolor crónico las , consistente en la administración a los individuos afectados por estas dolencias de cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que lo incluya. A título de ejemplo, enfermedades neurodegenerativas contempladas en esta invención son las enfermedades de Alzheimer, de Creutzfeldt-Jakob, de Parkinson, de Huntington, la ELA, la demencia con cuerpos de Lewy o, en general, las enfermedades susceptibles de beneficiarse de las actividades biológicas mostradas por los productos descritos en la presente invención.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

20

25

30

35

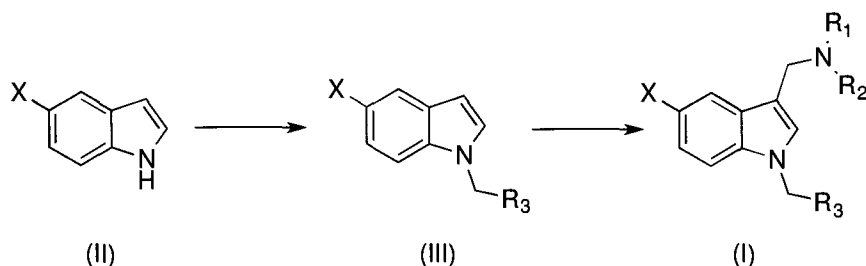
## EJEMPLOS

A continuación, la invención se ilustrará mediante unos ensayos realizados por los inventores que desarrollan el proceso de selección de los compuestos de la invención.

5 **1. OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCÓN**

Los compuestos cuya actividad biológica es objeto de la presente invención se sintetizaron siguiendo un procedimiento general en síntesis orgánica. Dicho procedimiento está representado en el siguiente esquema de reacciones:

10



15

20

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención en los que X y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, pueden ser preparados según se describe a continuación a partir de productos accesibles comercialmente o cuya preparación se encuentra suficientemente descrita en el estado de la técnica.

En la presente memoria se utilizan las siguientes abreviaturas con los significados que se detallan:

25

DMSO se refiere a dimetilsulfóxido,

AcOH se refiere al ácido acético,

AcOEt se refiere a acetato de etilo,

TLC se refiere a cromatografía en capa fina ("Thin Layer Chromatography"),

Ph se refiere a un resto fenilo

30

Los compuestos de fórmula general (II) son sometidos a condiciones de desprotonación en la amina con NaH en DMSO bajo atmósfera de argón, después de lo cual se añade al medio de reacción el correspondiente haluro de alquilo para

35



proporcionar los compuestos con fórmula general (III), los cuales, una vez completada la reacción y posterior *work-up* por extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y evaporación del disolvente, se obtienen puros sin necesidad de purificación cromatográfica.

- 5 Los compuestos de fórmula general (III) donde  $\text{R}_3$  es un derivado de haloalquilo, pueden sufrir una reacción de sustitución nucleófila adicional con piperidina en medio básico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), y análogo *work-up*, para proporcionar, después de purificación por cromatografía flash, compuestos de fórmula general (III) donde  $\text{R}_3$  presenta una estructura de 3-(piperidin-1-il)propilo.
- 10 Los compuestos de fórmula general (III) se añadieron a una mezcla de formaldehído, y  $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$  o piperidina como fuente de amina, en AcOH glacial a  $0^\circ\text{C}$  y en atmósfera de argón, después de lo cual se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 a 5 h. Cuando la reacción no
- 15 evaluó más (TLC), se interrumpió con solución acuosa básica, extrayendo el compuesto puro con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y posterior evaporación.

#### EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

20

##### **Ejemplo 1.- Síntesis de los compuestos de la invención y su caracterización analítica y espectral**

25 *Procedimiento general 1 para la síntesis de compuestos de fórmula (III) (N-alquilación de 5-X-indol)*

A una solución de 5-bromoindol o 5-metilindol (1 equiv.) en DMSO (1,4-5 ml/mmol de sustrato) se adicionó hidruro sódico (60% en aceite mineral, 1,2 equiv.) bajo argón. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente con agitación

30 durante 1 h (5-Br-indol) o 2 h (5-Me-indol), tras lo cual se añadió el correspondiente haluro de alquilo (1,2-1,7 equiv), dejándose en agitación 1-2 h más, siguiendo la evolución de la reacción por TLC. Cuando la reacción se completó, se adicionó agua (10 ml/mmol de sustrato) para

35

parar la reacción, y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 30 ml/mmol de sustrato). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. Los productos resultantes son aceites amarillentos que no necesitaron, en la mayoría de los casos, 5 purificación adicional por cromatografía.

- *1-bencil-5-bromo-1H-indol* (**IIIa**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-bromoindol (500 mg, 2,55 mmol) [DMSO (13 ml), NaH (122 mg, 3,06 mmol), bromuro de bencilo (363  $\mu\text{l}$ , 3,06 mmol)] dio lugar a **IIIa** (740 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ .....dd. .... $J_{4-7} = 0,4$  Hz,  $J_{4-6} = 1,9$  Hz •• H4), 7,42 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,2$  Hz, H2), 7,36-7,14 (m, 7H, Ar), 6,51 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,8$  Hz,  $J_{2-3} = 3,2$  Hz, H3), 5,41 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

15

- *5-bromo-1-butil-1H-indol* (**IIIb**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-bromoindol (200 mg, 1,02 mmol) [DMSO (5 ml), NaH (48 mg, 1,224 mmol), yoduro de butilo (139  $\mu\text{l}$ , 1,224 mmol)] dio lugar a **IIIb** (242 mg, 94% rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ .....d. .... $J_{4-6} = 1,8$  Hz, H4), 7,27 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,9$  Hz,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H6), 7,19 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,08 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H2), 6,41 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H3), 4,08 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_2} = 7,1$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 1,79 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,36-1,24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,92 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

20

25

- *4-(5-bromo-1H-indol-1-il)butanoato de etilo* (**IIIc**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-bromoindol (500 mg, 2,55 mmol) [DMSO (10 ml), NaH (122 mg, 3,06 mmol), 4-bromobutirato de etilo (461  $\mu\text{l}$ , 3,06 mmol)] dio lugar a **IIIc**. El crudo se purificó por cromatografía *flash* utilizando una mezcla de hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60/40) como eluyente, obteniendo 281 mg de producto **IIIc** puro (36% rendimiento). RMN de

30

35

$^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ .....d..... $J_{4-6} = 1,8$  Hz, H4), 7,42 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,30 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,4$  Hz, H2), 7,28 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,7$  Hz,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H6), 6,46 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,6$  Hz,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H3), 4,24 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_2} = 7$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 4,09 (c, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 2,28 (t, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}} = 6,8$  Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2,10 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,20 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,1$  Hz, CH<sub>3</sub>).

- 5-bromo-1-(4-clorobutil)-1H-indol (**IIIId**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-bromoindol (1 g, 5,1 mmol) [DMSO (7 ml), NaH (245 mg, 6,121 mmol), 1-cloro-4-yodobutano (1,1 ml, 8,671 mmol)] dio lugar a **IIIId** (1,4 g, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ .....d..... $J_{4-6} = 1,8$  Hz, H4), 7,30 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,9$  Hz,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H6), 7,20 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,09 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H2), 6,45 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,6$  Hz,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H3), 4,12 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_2} = 6,9$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 3,50 (t, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}} = 6,4$  Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 2,04-1,03 y 1,79-1,68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

- 5-bromo-1-(2-propin-1-il)-1H-indol (**IIIIE**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-bromoindol (200 mg, 1,02 mmol) [DMSO (2,5 ml), NaH (48 mg, 1,224 mmol), 3-bromoprop-1-ino (136  $\mu\text{l}$ , 1,224 mmol)] dio lugar a **IIIIE** (235 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ .....d..... $J_{4-6} = 1,8$  Hz, H4), 7,35 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,8$  Hz,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H6), 7,26 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,20 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,2$  Hz, H2), 6,49 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,6$  Hz,  $J_{2-3} = 3,2$  Hz, H3), 4,81 (d, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CCH}} = 2,6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,43 (t, 1H,  $J_{\text{CH}_2\text{CCH}_2} = 2,6$  Hz, CH).

- 1-bencil-5-metil-1H-indol (**IIIIf**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-metilindol (150 mg, 1,143 mmol) [DMSO (5,7 ml), NaH (55 mg, 1,372

35

mmol), bromuro de bencilo (163  $\mu$ l, 1,372 mmol)] dio lugar a **III f** (282 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ •7,40 (m, 1H, H4), 7,32-7,12 (m, 7H, Ar), 6,96 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,5$  Hz,  $J_{6-7} = 8,4$  Hz, H6)••••• (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,8$  Hz,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H3)••••• (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

- 1-butyl-5-metil-1H-indol (**III g**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-metilindol (200 mg, 1,525 mmol) [DMSO (7,6 ml), NaH (73 mg, 1,829 mmol), yoduro de butilo (208  $\mu$ l, 1,829 mmol)] dio lugar a **III g** (235 mg, 82% rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ •••••m••••• H4), 7,29 (bd, 1H,  $J_{6-7} = 8,4$  Hz, H7), 7,16 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H2), 7 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,6$  Hz,  $J_{6-7} = 8,4$  Hz, H6), 6,37 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,8$  Hz,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H3) 4,11 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2-\text{CH}_2} = 7$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,77 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1,38-1,24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,92 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

20  
- 1-(4-clorobutil)-5-metil-1H-indol (**III h**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-metilindol (200 mg, 1,525 mmol) [DMSO (6 ml), NaH (73 mg, 1,829 mmol), 1-cloro-4-yodobutano (317  $\mu$ l, 2,592 mmol)] dio lugar a **III h** (340 mg, rendimiento cuantitativo).  
25  
RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ •7,37 (m••••• H4), 7,31 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,4$  Hz, H7), 7,17 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H2), 7,01 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,3$  Hz,  $J_{6-7} = 8,4$  Hz, H6), 6,38 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,7$  Hz,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H3), 4,15 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_2} = 6,9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 3,53 (t, 30  
2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}} = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,96-1,86 y 1,75-1,65 (2m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

- 5-metil-1-(2-propin-1-il)-1H-indol (**III i**). Siguiendo el **Procedimiento General 1**, 5-metilindol (150 mg, 1,143 mmol) [DMSO (2,3 ml), NaH (55 mg, 1,372  
35

mmol), 3-bromoprop-1-ino (153  $\mu$ l, 1,372 mmol)]  
 dio lugar a **IIIi** (190 mg, rendimiento  
 cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,50  
 (m $\cdots\cdots$ , H4), 7,41 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,3$  Hz, H7), 7,28  
 5 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,2$  Hz, H2), 7,15 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,5$   
 Hz,  $J_{6-7} = 8,4$  Hz, H6), 6,54 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,8$  Hz,  
 $J_{2-3} = 3,2$  Hz, H3), 4,68 (d, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CCH}} = 2,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  
 2,9 (t, 1H,  $J_{\text{CHCH}_2} = 2,6$  Hz, CH), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

10 *Procedimiento general 2 para la síntesis de IIIj y IIIk*  
 (*Sustitución nucleófila de haloalquilos con piperidina*)

A una solución de **IIIId** o **IIIh** (1 equiv.) y piperidina (1,2  
 equiv.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6,9 ml/mmol de sustrato) se adicionó  $\text{K}_2\text{CO}_3$   
 anhidro (1-2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de  
 15 reacción se agitó a 60  $^\circ\text{C}$  durante 12 h. Cuando dejó de  
 evolucionar (TLC), se dejó enfriar y se le añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10  
 ml/mmol de sustrato). La mezcla de reacción se basificó con  
 $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  (10%; 30 ml/mmol de sustrato) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 (2  $\times$  30 ml/mmol). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 20 anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El  
 crudo se purificó por cromatografía en columna de alúmina  
 básica, utilizando como eluyente una mezcla de  
 hexanos/AcOEt (50/50), aislando el producto como un aceite  
 incoloro.

25 - 5-bromo-1-(4-(piperidin-1-il)butil)-1H-indol  
 (**IIIj**). Siguiendo el **Procedimiento General 2**, **IIIId**  
 (107 mg, 0,373 mmol) [piperidina (44  $\mu$ l, 0,448  
 mmol),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,6 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (52 mg, 0,373  
 mmol)] dio lugar a **IIIj** (70 mg, 60% rendimiento).  
 30 RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7,72 (d $\cdots\cdots$   $J_{4-6} =$   
 1,8 Hz, H4), 7,43 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,33  
 (d, 1H,  $J_{2-3} = 3,1$  Hz, H2), 7,23 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,9$   
 Hz,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H6), 6,42 (dd, 1H,  $J_{3-4} = 0,7$  Hz,  
 $J_{2-3} = 3,2$  Hz, H3), 4,22 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_2} = 7,1$  Hz,  
 $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}$ ), 2,33-2,19 (m, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}$  y H2'),

35

1,85 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 1,54-1,29 (m, 8H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, H3' y H4').

5 - 5-metil-1-(4-(piperidin-1-il)butil)-1H-indol  
(**IIIk**). Siguiendo el **Procedimiento General 2, IIIh**  
(328 mg, 1,479 mmol) [piperidina (176  $\mu$ l, 1,775  
mmol), CH<sub>3</sub>CN (10,2 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (409 mg, 2,959  
mmol)] dio lugar a **IIIk** (180 mg, 45% rendimiento).  
RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7,35 (m••••• H4),  
10 7,32 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,4 Hz, H7), 7,17 (d, 1H, J<sub>2-3</sub> =  
3,1 Hz, H2), 6,98 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,2 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,1  
Hz, H6), 6,35 (dd, 1H, J<sub>3-4</sub> = 0,7 Hz, J<sub>2-3</sub> = 3,1 Hz,  
H3), 4,13 (t, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 2,41  
(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,32-2,19 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N y H2'),  
15 1,82 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 1,57-1,28 (m, 8H,  
N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, H3' y H4').

*Procedimiento general 3 para la síntesis de compuestos de  
fórmula (I) (reacción de Mannich)*

20 Una disolución de dimetilamina o piperidina (1-1,5 equiv.)  
y formaldehído (1-2 equiv.) en AcOH glacial (0,3-5,5  
ml/mmol) y bajo atmósfera de argón, se adicionó a una  
solución de **IIIa-k** (1 equiv.) en AcOH glacial (0,1-2  
ml/mmol) a 0 °C, dejando en agitación durante 5 min,  
después de lo cual se llevó la disolución a temperatura  
25 ambiente y se agitó durante 2-5 h. Cuando la reacción dejó  
de evolucionar (TLC), se añadió NaOH<sub>aq</sub> (30%) hasta pH 14. La  
mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml/mmol de sustrato) y  
la fase orgánica resultante se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se  
filtró y el disolvente se evaporó a vacío, obteniéndose el  
30 producto sin necesidad de purificación cromatográfica.

35 - 1-(1-bencil-5-bromo-1H-indol-3-il)-N,N-  
dimetilmetanamina (**Ia**). Siguiendo el **Procedimiento  
General 3, IIIa** (97 mg, 0,339 mmol) [HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (43  $\mu$ l,  
0,339 mmol), formaldehído (25  $\mu$ l, 0,339 mmol), AcOH

glacial (2 ml)] dio lugar a **Ia** como un aceite incoloro (114 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ •7,83 (bd, 1H,  $J_{4-6} = 1,8$  Hz, H4), 7,31-7,19 (m, 4H, Ar), 7,10-7,03 (m, 4H, Ar), 5,24 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3,54 (s, 2H,  $\text{C3CH}_2$ ), 2,25 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ••••• (PhC1), 135,3 (C7a), 130,2 (C3a), 128,8 (PhC3), 128,7 (C2), 127,7(PhC4), 126,7 (PhC2), 124,6 (C6), 122,2 (C4), 112,8 (C5), 112,4 (C3), 111,1 (C7), 54,4 ( $\text{C3CH}_2$ ), 50,1 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 45,4 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

El compuesto **Ia** fue salinizado a clorhidrato por tratamiento con una disolución de HCl en dietil éter (Pf: 209-212 °C)

*1-bencil-5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol*  
**(Ib)**. Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIa** (138 mg, 0,482 mmol) [piperidina (48  $\mu\text{l}$ , 0,482 mmol), formaldehído (35  $\mu\text{l}$ , 0,482 mmol), AcOH glacial (0,5 ml)] dio lugar a **Ib** como un aceite incoloro (173 mg, 94% rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ •7,86 (d, 1H,  $J_{4-6} = 1,7$  Hz, H4), 7,33-7,18 (m, 4H, Ar), 7,09-7,03 (m, 4H, Ar), 5,23 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3,61 (s, 2H,  $\text{C3CH}_2$ ), 2,41 (m, 4H, H2'), 1,56 (m, 4H, H3'), 1,40 (m, 2H, H4'). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ••••• (PhC1), 135,3 (C7a), 130,7 (C3a), 129,0 (C2), 128,9 (PhC3), 127,8 (PhC4), 126,8 (PhC2), 124,5 (C6), 122,5 (C4), 112,7 (C5), 111,9 (C3), 111,2 (C7), 54,5 (C2'), 54,0 ( $\text{C3CH}_2$ ), 50,2 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 26,1 (C3'), 24,5 (C4').

El compuesto **Ib** fue salinizado a clorhidrato por tratamiento con una disolución de HCl en dietil éter (Pf: 199-202 °C). Anal. Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_2 \cdot 2\text{HCl}$ : C, 55,28; H, 5,52; N, 6,14. Encontrado: C, 54,92; H, 5,33; N, 6,17.

- 5 - 1-(5-bromo-1-butyl-1H-indol-3-yl)-N,N-dimetilmetanamina (**Ic**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIb** (240 mg, 0,952 mmol) [HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (120 μl, 0,952 mmol), formaldehido (72 μl, 0,952 mmol), AcOH glaciacal (1 ml)] y después de cromatografía flash en alúmina básica y utilizando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt, dio lugar a **Ic** como un aceite amarillo (316 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ•7,79 (d, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,7 Hz, H4), 7,25 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,9 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,7 Hz, H6), 7,15 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,7 Hz, H7), 7,02 (s, 1H, H2), 4,09 (t, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> = 7 Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,53 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,25 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,78 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,37 - 1,23 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,91 (t, 3H, J<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub> = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 15 300 MHz) δ•135,1 (C7a), 130,1 (C3a), 128,4 (C2), 124,3 (C6), 122,1 (C4), 112,5 (C5), 111,7 (C3), 110,9 (C7), 54,5 (C3CH<sub>2</sub>), 46,2 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45,7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32,3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20,2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13,8 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>).
- 20 El compuesto **Ic** fue salinizado a clorhidrato por tratamiento con una disolución de HCl en dietil éter (Pf: 84-88 °C)
- 25 - 5-bromo-1-butyl-3-(piperidin-1-ylmetil)-1H-indol (**Id**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIb** (185 mg, 0,733 mmol) [piperidina (73 μl, 0,733 mmol), formaldehido (66 μl, 0,88 mmol), AcOH glaciacal (0,5 ml)] dio lugar a **Ic** como un aceite incoloro (279 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ•7,83 (d, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,8 Hz, H4), 7,26 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,8 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,7 Hz, H6), 7,16 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,7 Hz, H7), 7,03 (s, 1H, H2), 4,04 (t, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,62 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,47-2,36 (m, 4H, H2'), 1,79 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,58 (m, 4H, H3'), 1,47-1,37 (m, 2H,
- 30
- 35



H4'), 1,37-1,24 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,93 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,3$  Hz, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ •135,0 (C7a), 130,5 (C3a), 128,5 (C2), 124,2 (C6), 122,4 (C4), 112,3 (C5), 111,2 (C3), 110,8 (C7), 54,5 (C2'), 54,0 (C3CH<sub>2</sub>), 46,2 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26,2 (C3'), 24,6 (C4'), 20,3 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13,8 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>).

El compuesto **Id** fue salinizado a clorhidrato por tratamiento con una disolución de HCl en dietil éter (Pf: 177-180 °C). Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>•1/2H<sub>2</sub>O•HCl: C, 54,76; H, 6,89; N, 7,10. Encontrado: C, 55,13; H, 6,63; N, 7,08.

- 4-(5-bromo-3-((dimetilamino)metil)-1H-indol-1-il)butanoato de etilo (**Ie**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIc** (98 mg, 0,316 mmol) [HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (60  $\mu$ l, 0,474 mmol), formaldehído (34  $\mu$ l, 0,474 mmol), AcOH glacial (1,8 ml)] dio lugar a **Ie** como un aceite incoloro (110 mg, 95% rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ •••••d••••• $J_{4-6} = 1,9$  Hz, H4), 7,38 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,24 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 2$  Hz,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H6), 7,21 (s, 1H, H2), 4,23 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_2} = 7$  Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4,07 (c, 2H,  $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7,1$  Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,52 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,27 (t, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3} = 7,8$  Hz, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,18 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,10 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,18 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,1$  Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

El compuesto **Ie** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 133-135 °C). RMN de <sup>13</sup>C (MeOD, 300 MHz)  $\delta$ •176,3 (HOOC-COOH), 165,5 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 135,9 (C7a), 134,0 (C2), 130,0 (C3a), 126,0 (C6), 121,7 (C4), 114,2 (C5), 113,2 (C3), 102,6 (C7), 62,6 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52,7 (C3CH<sub>2</sub>), 46,5 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO), 42,4 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32,2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 25,6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 14,0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>• 1,5

35

$C_2H_2O_4$ : C, 47,82; H, 5,22; N, 5,58. Encontrado: C, 48,08; H, 5,21; N, 5,45.

5 - 4-(5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-1-il)butanoato de etilo (**If**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIc** (100 mg, 0,322 mmol) [piperidina (48  $\mu$ l, 0,484 mmol), formaldehido (36  $\mu$ l, 0,484 mmol), AcOH glacial (1,1 ml)] dio lugar a **If** como un aceite incoloro (133 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1H$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ .....d..... $J_{4-6} = 1,9$  Hz, H4), 7,38 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,25 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 2$  Hz,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H6), 7,20 (s, 1H, H2), 4,22 (t, 2H,  $J_{NCH_2CH_2} = 7,1$  Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO), 4,07 (c, 2H,  $J_{COOCH_2CH_3} = 7,1$  Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,38 (m, 4H, H2'), 15 2,28 (t, 2H,  $J_{CH_2CH_2CO} = 7,1$  Hz, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,09 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO), 1,57 - 1,46 (m, 4H, H3'), 1,46 - 1,35 (m, 2H, H4'), 1,19 (t, 3H,  $J_{COOCH_2CH_3} = 7,1$  Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

20 El compuesto **If** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 158-160 °C). RMN de  $^{13}C$  (MeOD, 300 MHz)  $\delta$  176,0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 136,0 (C7a), 133,9 (C2), 130,5 (C3a), 126,1 (C6), 121,8 (C4), 114,4 (C5), 113,2 (C3), 102,4 (C7), 62,3 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53,1 (C2'), 52,0 (C3CH<sub>2</sub>), 46,5 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO), 32,2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 25,8 25 (C4'), 23,8 (C3'), 22,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 14,0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). HRMS calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 407,1329 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 407,1314 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · ½H<sub>2</sub>O · C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 52,18; H, 5,97; N, 5,53. Encontrado: C, 52,35; H, 5,75; N, 5,36.

30 - 5-bromo-1-(4-clorobutil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol (**Ig**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIId** (311 mg, 1,085 mmol) [piperidina (107  $\mu$ l, 1,085 mmol), formaldehido (81  $\mu$ l, 1,085 mmol), AcOH glacial (0,9 ml)] dio lugar, después de 35

purificación por trituración con dietil éter, a **Ig** como un aceite amarillo (419 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ .....dd• .....  $J_{4-7} = 0,3$  Hz,  $J_{4-6} = 1,9$  Hz, H4),  
 5 7,38 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,5$  Hz, H7), 7,23 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 2$  Hz,  $J_{6-7} = 8,8$  Hz, H6), 7,22 (s, 1H, H2), 4,21 (t, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CH}_2} = 6,9$  Hz,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ ), 3,58 (t, 2H,  $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}} = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3,56 (s, 2H,  $\text{C3CH}_2$ ), 2,37 (m, 4H, H2'), 2,02-1,90 y 1,80-1,70 (2m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 1,56 - 1,45 (m, 4H, H3'), 1,45-1,35  
 10 (m, 2H, H4'). RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ •145,9 (C7a), 140,8 (C3a), 139,2 (C2), 134,3 (C6), 132,9 (C4), 122,3 (C5), 122,1 (C3), 121,8 (C7), 64,8 (C2'), 64,7 ( $\text{C3CH}_2$ ), 55,7 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 54,9 ( $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ ), 40,4 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 38,1  
 15 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ ), 36,6 (C3'), 35,0 (C4'). HRMS calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrClN}_2$  383,0884 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 383,0903 (M + H)<sup>+</sup>.

- 1-(5-bromo-1-(2-propinil)-1H-indol-3-il)-N,N-  
 20 dimetilmetanamina (**Ih**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIe** (126 mg, 0,538 mmol) [ $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$  (68  $\mu\text{l}$ , 0,538 mmol), formaldehido (40  $\mu\text{l}$ , 0,538 mmol), AcOH glacial (1 ml)] dio lugar a **Ih** como un aceite incoloro (154 mg, 98% rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$   
 25 (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ .....d..... $J_{4-6} = 1,9$  Hz, H4), 7,44 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,7$  Hz, H7), 7,30 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 2$  Hz,  $J_{6-7} = 8,5$  Hz, H6), 7,29 (s, 1H, H2), 5,03 (d, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CCH}} = 2,5$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 3,53 (s, 2H,  $\text{C3CH}_2$ ), 2,94 (t, 1H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CCH}} = 2,5$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 2,18 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

30 El compuesto **Ih** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 161-163 °C). RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ •163,7 (HOOC-COOH), 134,4 (C7a), 132,6 (C2), 129,7 (C3a), 124,7 (C6), 121,6 (C4), 113,2 (C5), 112,7  
 35 (C7), 103,5 (C3), 78,5 ( $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 76,4 ( $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ),

50,4 (C3CH<sub>2</sub>), 41,3 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35,6 (NCH<sub>2</sub>CCH).  
 Anal. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O·2C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 44,19; H, 4,33; N, 5,73. Encontrado: C, 44,15; H, 4,02; N, 5,78. HRMS calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub> 291,0491 (M + H)<sup>+</sup>.  
 Encontrado 291,0496 (M + H)<sup>+</sup>.

5

- 5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1-(2-propinil)-1H-indol (**Ii**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIe** (230 mg, 0,983 mmol) [piperidina (97 μl, 0,983 mmol), formaldehido (74 μl, 0,982 mmol), AcOH glacial (1 ml)] dio lugar a **Ii** como un sólido anaranjado (320 mg, 98% rendimiento). Pf: 67-70 °C.  
 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ•••••d•••••J<sub>4-6</sub> = 2,7 Hz, H4), 7,34 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 2,8 Hz, J<sub>6-7</sub> = 13 Hz, H6), 7,23 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 13 Hz, H7), 7,15 (s, 1H, H2), 4,80 (d, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CCH</sub> = 3,8 Hz, NCH<sub>2</sub>CCH), 3,63 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,53-2,39 (m, 5H, NCH<sub>2</sub>CCH, H2'), 1,69-1,53 (m, 4H, H3'), 1,53-1,39 (m, 2H, H4'). RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•136,1 (C7a), 131,4 (C3a), 129,1 (C2), 125,0 (C4), 123,3 (C6), 113,3 (C5), 112,9 (C3), 112,3 (C7), 79,1 (NCH<sub>2</sub>CCH), 74,8 (NCH<sub>2</sub>CCH), 55,0 (C2'), 54,9 (C3CH<sub>2</sub>), 36,1 (NCH<sub>2</sub>CCH), 26,8 (C3'), 25,2 (C4'). HRMS calc. para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub> 331,0810 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 331,0804 (M + H)<sup>+</sup>.

10

15

20

- 1-(5-bromo-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (**Ij**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIj** (92 mg, 0,274 mmol) [HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (35 μl, 0,274 mmol), formaldehido (21 μl, 0,274 mmol), AcOH glacial (1,8 ml)] dio lugar a **Ij** como un aceite incoloro (115 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•••••d•••••J<sub>4-6</sub> = 2 Hz, H4), 7,39 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,7 Hz, H7), 7,23 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 2 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,6 Hz, H6), 7,22 (s, 1H, H2), 4,17 (t, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N</sub> = 7,1 Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 3,52 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,30-2,19 (m,

30

35

6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N, H2'), 2,17 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,83 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 1,53-1,32 (m, 8H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, H3', H4').

El compuesto **Ij** fue salinizado a oxalato por  
 5 tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 123-125 °C). RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•165,7 (HOOC-COOH), 135,2 (C7a), 133,2 (C3a), 129,3 (C2), 125,4 (C6), 121,2 (C4), 113,6 (C5), 112,5 (C3), 102,1 (C7), 56,4 (C3CH<sub>2</sub>), 53,3 (C2'),  
 10 52,1 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N), 45,8 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 41,8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26,8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 22,9 (C3'), 21,3 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 21,1 (C4'). Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O•2C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 48,82; H, 6,15; N, 7,12. Encontrado: C, 49,26; H, 6,04; N, 6,75.

15 *5-bromo-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-3-(piperidin-1-illmetil)-1H-indol (Ik)*. Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIj** (70 mg, 0,209 mmol) [piperidina (21 μl, 0,209 mmol), formaldehido (16 μl, 0,209 mmol), AcOH glacial (0,4 ml)]] dio lugar a **Ik** como un  
 20 aceite incoloro (90 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ •••• •d•••••J<sub>4-6</sub> = 1,8 Hz, H4), 7,37 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,7 Hz, H7), 7,22 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,8 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,7 Hz, H6), 7,19 (s, 1H, H2), 4,15 (t, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N</sub> = 7,1 Hz,  
 25 NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 3,56 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,36 (m, 4H, H2'), 2,29-2,18 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N, H2'), 1,82 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 1,55-1,34 (m, 14H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, H3', H4', H3'', H4'').

El compuesto **Ik** fue salinizado a oxalato por  
 30 tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 90-92 °C). RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•168,1 (HOOC-COOH), 135,1 (C7a), 133,3 (C3a), 129,8 (C2), 125,4 (C6), 121,3 (C4), 113,6 (C5), 112,5 (C3), 101,8 (C7), 56,5 (C3CH<sub>2</sub>), 53,3 (C2'), 52,5 (C2''), 51,4 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N), 45,9 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N),

35

(C4', C4''), 21,2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N). Anal. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>3</sub>·2C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 52,94; H, 6,25; N, 6,86. Encontrado: C, 52,89; H, 6,67; N, 6,86.

5 - 1-(1-bencil-5-metil-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (**II**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIf** (126 mg, 0,569 mmol) [HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (72 μl, 0,569 mmol), formaldehido (43 μl, 0,569 mmol), AcOH glacial (0,6 ml)] dio lugar a **II** como un aceite incoloro (154 mg, 97% rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,50 (m, 1H, H4), 7,31-7,13 (m, 7H, Ar), 6,93 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,3 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,3 Hz, H6), 5,33 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3,56 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,20 (s, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

10 El compuesto **II** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 166-169 °C). RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 215,8 (HOOC-COOH), 137,8 (PhC1), 134,8 (C7a), 132,6 (C5), 130,8 (C3a), 129,2 (PhC3), 128,3 (C2), 128,2 (C4), 127,3 (PhC2), 124,5 (PhC4), 118,2 (C6), 111,1 (C3), 102,0 (C7), 52,3 (C3CH<sub>2</sub>), 50,1 (NCH<sub>2</sub>Ph), 41,8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20,8 (CH<sub>3</sub>). Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>·1/2H<sub>2</sub>O·C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66,82; H, 6,55; N, 7,26. Encontrado: C, 66,83; H, 6,68; N, 7,48. HRMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> 279,1856 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 279,1843 (M + H)<sup>+</sup>.

15

20

25 - 1-bencil-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol (**Im**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIf** (254 mg, 1,148 mmol) [piperidina (113 μl, 1,148 mmol), formaldehido (86 μl, 1,148 mmol), AcOH glacial (2 ml)] dio lugar a **Im** como un aceite incoloro (355 mg, 97% rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,36 (m, 1H, H4), 7,13-6,96 (m, 7H, Ar), 6,76 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,2 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,3 Hz, H6), 5,14 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3,42 (d, 2H, J<sub>C3CH2-H4</sub> =

30

35

0,7 Hz, C3CH<sub>2</sub>), 2,26- 2,19 (m, 4H, H2'), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,35 (m, 4H, H3'), 1,28-1,21 (m, 2H, H4'). El compuesto **Im** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 172-174 °C). RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•164,5 (HOOC-COOH), 137,7 (PhC1), 134,2 (C7a), 132,0 (C3a), 128,7 (C5), 128,5 (PhC3), 128,4 (C2), 127,4 (C4), 127,0 (PhC2), 123,4 (PhC4), 118,4 (C6), 110,3 (C3), 102,1 (C7), 51,0 (C2'), 50,2 (C3CH<sub>2</sub>), 49,2 (NCH<sub>2</sub>Ph), 22,4 (C3'), 21,4 (C4'), 21,1 (CH<sub>3</sub>). Anal. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 70,57; H, 6,91; N, 6,86. Encontrado: C, 70,36; H, 6,86; N, 6,59. HRMS calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> 319,2169 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 319,2178 (M + H)<sup>+</sup>.

15 - 1-butil-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol (**In**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIg** (143 mg, 0,764 mmol) [piperidina (75 μl, 0,764 mmol), formaldehído (57 μl, 0,764 mmol), AcOH glacial (0,8 ml)] dio lugar a **In** como un aceite incoloro (204 mg, 94% rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7,49 (m, 1H, H4), 7,25 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,3 Hz, H7), 7,07 (s, 1H, H2), 6,96 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,4 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,4 Hz, H6), 4,10 (t, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> = 7 Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,57 (d, 2H, J<sub>C<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 0,5 Hz, C3CH<sub>2</sub>), 2,44-2,36 (m, 4H, H2'), 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C5), 1,77 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,52 (m, 4H, H3'), 1,45-1,35 (m, 2H, H4'), 1,35-1,24 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,91 (t, 3H, J<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub> = 7,3 Hz, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>).

30 El compuesto **In** fue salinizado a clorhidrato por tratamiento con una disolución de HCl en dietil éter (Pf: 140-143 °C). RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•134,7 (C7a), 132,4 (C5), 130,5 (C6), 128,3 (C3a), 124,1 (C2), 118,2 (C4), 110,8 (C3), 100,8 (C7), 52,3 (C2'), 51,6 (C3CH<sub>2</sub>), 46,1 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31,8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23,1 (C3'), 21,4 (C4'), 20,8

(CH<sub>3</sub>C5), 19,7 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13,2 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>). HRMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub> 285,2325 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 285,2334 (M + H)<sup>+</sup>.

5 - 1-(4-clorobutil)-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indol (**Io**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIh** (155 mg, 0,699 mmol) [piperidina (69 µl, 0,699 mmol), formaldehido (52 µl, 0,699 mmol), AcOH glacial (1,5 ml)] dio lugar a **Io** como un aceite amarillo (229 mg, rendimiento cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ .....m• •H••H4), 7,27 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,4 Hz, H7), 7,09 (s, 1H, H2), 6,97 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,4 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,4 Hz, H6), 4,15 (t, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> = 6,8 Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl), 3,59-3,53 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Cl y C3CH<sub>2</sub>), 2,44-2,33 (m, 4H, H2'), 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C5), 1,93 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl), 1,72 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 1,56-1,47 (m, 4H, H3'), 1,45-1,36 (m, 2H, H4'). RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•135,9 (C7a), 129,7 (C5), 128,3 (C6), 128,2 (C3a), 123,6 (C2), 120,2 (C4), 111,7 (C3), 109,9 (C7), 55,2 (C3CH<sub>2</sub>), 55,0 (C2'), 45,8 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl), 45,3 (CH<sub>2</sub>Cl), 30,7 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 28,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl), 26,8 (C3'), 25,3 (C4'), 21,6 (CH<sub>3</sub>C5). HRMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub> 319,1936 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 319,1933 (M + H)<sup>+</sup>.

25 - N,N-dimetil-1-(5-metil-1-(2-propin-1-il)-1H-indol-3-il)-metanamina (**Ip**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIi** (236 mg, 1,395 mmol) [HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (177 µl, 1,395 mmol), formaldehido (105 µl, 1,395 mmol), AcOH glacial (1,8 ml)] dio lugar a **Ip** como un aceite incoloro (282 mg, 90% rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ.....m.....H4), 7,33 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 8,3 Hz, H7), 7,16 (s, 1H, H2), 7,02 (dd, 1H, J<sub>4-6</sub> = 1,6 Hz, J<sub>6-7</sub> = 8,4 Hz, H6), 4,95 (d, 2H, J<sub>NCH<sub>2</sub>CCH</sub> = 2,6 Hz, NCH<sub>2</sub>CCH), 3,52 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,90

35



(t, 1H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CCH}} = 2,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 2,41 (bs, 3H,  $\text{CH}_3\text{C5}$ ), 2,19 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

El compuesto **Ip** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 136–138 °C). RMN de  $^{13}\text{C}$  (acetona- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 165,0 (HOOC-COOH), 134,0 (C5), 131,4 (C2), 130,9 (C7a), 127,9 (C3a), 124,3 (C4), 118,0 (C6), 110,4 (C3), 102,2 (C7), 78,2 ( $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 74,0 ( $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 51,8 ( $\text{C3CH}_2$ ), 41,4 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 35,6 ( $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 20,4 ( $\text{CH}_3\text{C5}$ ). Anal. Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3 \cdot 1,5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ : C, 59,83; H, 5,86; N, 7,75. Encontrado: C, 60,24; H, 6,05; N, 7,66. HRMS calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$  227,1543 (M + H)<sup>+</sup>. Encontrado 227,1541 (M + H)<sup>+</sup>.

15- 5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1-(2-propin-1-yl)-1H-indol (**Iq**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIi** (190 mg, 1,123 mmol) [piperidina (111  $\mu\text{l}$ , 1,123 mmol), formaldehído (84  $\mu\text{l}$ , 1,123 mmol), AcOH glacial (0,5 ml)] dio lugar a **Iq** como un aceite incoloro (287 mg, 96% rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  .....m.....H4), 7,27 (d, 1H,  $J_{6-7} = 11,6 \text{ Hz}$ , H7), 7,13 (s, 1H, H2), 7,07 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 2,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{6-7} = 12,5 \text{ Hz}$ , H6), 4,81 (d, 2H,  $J_{\text{NCH}_2\text{CCH}} = 3,8 \text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 3,68 (s, 2H,  $\text{C3CH}_2$ ), 2,86 (s, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CCH}$ ), 2,57–2,39 (m, 7H, H2',  $\text{CH}_3\text{C5}$ ), 1,68–1,51 (m, 4H, H3'), 1,48–1,38 (m, 2H, H4').

El compuesto **Iq** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 115–118 °C). RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 164,5 (HOOC-COOH), 137,7 (PhC1), 134,2 (C7a), 132,0 (C3a), 128,7 (C5), 128,5 (PhC3), 128,4 (C2), 127,4 (C4), 127,0 (PhC2), 123,4 (PhC4), 118,4 (C6), 110,3 (C3), 102,1 (C7), 51,0 (C2'), 50,2 ( $\text{C3CH}_2$ ), 49,2 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 22,4 (C3'), 21,4 (C4'), 21,1 ( $\text{CH}_3$ ). Anal. Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3 \cdot 1,5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ : C, 62,83; H, 6,28; N, 6,98. Encontrado: C, 62,51; H, 6,71; N, 7,05.

HRMS calc. para  $C_{18}H_{22}N_2$  267,1856 (M + H)<sup>+</sup>.  
Encontrado 267,1853 (M + H)<sup>+</sup>.

- 5 - *N,N*-dimetil-1-[5-metil-1-(4-(piperidin-1-il)butil-1*H*-indol-3-il)]metanamina (**Ir**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIk** (93 mg, 0,344 mmol) [HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (44 μl, 0,344 mmol), formaldehido (26 μl, 0,344 mmol), AcOH glacial (0,6 ml)] dio lugar a **Ir** como un aceite amarillo (102 mg, 91% rendimiento).  
10 RMN de <sup>1</sup>H (acetona-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•••••m•••••H4), 7,28 (d, 1H,  $J_{6-7} = 8,3$  Hz, H7), 7,10 (s, 1H, H2), 6,96 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1,5$  Hz,  $J_{6-7} = 8,3$  Hz, H6), 4,13 (t, 2H,  $J_{NCH_2CH_2(CH_2)_2N} = 7$  Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 3,53 (s, 2H, C3CH<sub>2</sub>), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C5), 2,31-2,20 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N, H2'), 2,18 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,82 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 1,54-1,44 (m, 4H, H3'), 1,44-1,34 (m, 2H, H4'). RMN de <sup>13</sup>C (acetona-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ•135,9 (C7a), 129,5 (C3a), 128,3 (C2), 128,0 (C5), 123,5 (C4), 120,2 (C6), 112,1 (C3), 110,0 (C7), 59,1 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N), 55,6 (C3CH<sub>2</sub>), 55,2 (C2'), 46,4 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 45,4 (C3'), 28,8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 26,8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25,3 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 24,8 (C4'), 21,6 (CH<sub>3</sub>C5).  
20
- 25 - 5-metil-1-(4-(piperidin-1-il)butil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol (**Is**). Siguiendo el **Procedimiento General 3, IIIk** (120 mg, 0,444 mmol) [piperidina (44 μl, 0,444 mmol), formaldehido (33 μl, 0,444 mmol), AcOH glacial (1,8 ml)] dio lugar a **Is** como un aceite incoloro (162 mg, 96% rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ •••••m•••••H4), 7,27 (d, 1H,  $J_{6-7} = 12,2$  Hz, H7), 7,07 (s, 1H, H2), 6,95 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 2,1$  Hz,  $J_{6-7} = 12,3$  Hz, H6), 4,10 (t, 2H,  $J_{NCH_2CH_2(CH_2)_2N} = 10,4$  Hz, NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 3,56 (d, 2H,  $J_{C_3CH_2-H_4} = 1$  Hz, C3CH<sub>2</sub>), 2,44-2,32 (m, 4H, H2'), 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C5), 2,30-2,16 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N, H2'), 1,80
- 30
- 35

(m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 1,59-1,33 (m, 14H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , H3', H4', H3'', H4'').

El compuesto **Is** fue salinizado a oxalato por tratamiento con una disolución de ácido oxálico en AcOEt (Pf: 64-66 °C). RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)

5  $\delta$ : 164,2 (HOOC-COOH), 134,0 (C7a), 131,7 (C3a), 128,6 (C5), 128,3 (C2), 123,4 (C4), 118,4 (C6), 110,0 (C3), 101,7 (C7), 55,4 (C3CH<sub>2</sub>), 52,0 (C2'), 51,2 (C2''), 50,4 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}$ ), 45,1 ( $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}$ ), 26,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 22,5 (C3', C3''), 21,4 (C4', C4''), 21,2 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 20,8 (CH<sub>3</sub>C5). Anal. Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ : C, 59,45; H, 7,66; N, 7,43. Encontrado: C, 59,82; H, 7,36; N, 7,18.

10

15 **Ejemplo 2.- Propiedades biológicas de los compuestos objeto de la invención.**

**2.1. Cultivos celulares**

*2.1.1. Cultivo de células de neuroblastoma humano SH-SY5Y.*

20 Las células de neuroblastoma humano SH-SY5Y fueron mantenidas en un medio mezcla 1:1 de nutrientes F-12 (Ham12; Sigma-Aldrich, Madrid, España) y EMEM (Eagle's minimum essential medium; Sigma-Aldrich), suplementado con una solución de 15 aminoácidos no esenciales (Sigma-Aldrich), un 10% de suero fetal bovino (SFB) (Life Technologies, Eugene, EEUU), 50 IU/ml de penicilina y 50

25  $\mu\text{g/ml}$  de estreptomycin (Lonza, Verviers, Bélgica) en botellas provistas de intercambio gaseoso a 37 °C en atmósfera humidificada con un 5% de  $\text{CO}_2$ . Para los ensayos de fluorescencia, las células se subcultivaron en placas negras con fondo transparente de 96 pocillos a una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml. Para los experimentos de neuroprotección, las células fueron subcultivadas en placas de 48 pocillos a una densidad de  $15 \times 10^4$  células/ml. En los experimentos de fluorescencia, las células se utilizaron una vez alcanzada la confluencia (>95%). En los

30

35

experimentos de neuroprotección, las células se utilizaron antes de la confluencia, incubándose los compuestos en un medio MEM/F12 suplementado con un 1% de SFB. Todos los cultivos fueron manipulados dentro de un número bajo de pase de línea celular (<13).

### 2.1.2. Cultivo de células cromafines bovinas

Las glándulas adrenales bovinas fueron obtenidas del matadero municipal (Madrid, España), bajo la supervisión del servicio veterinario local. Las células cromafines se aislaron según procedimientos previamente descritos (Anal. Biochem. 1990, 185, 243-248). Las células fueron suspendidas en un medio DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, Invitrogen, Madrid, España), suplementado con un 5% de SFB, 50 IU/ml de penicilina y 50 µg/ml de streptomycin. Antes de sembrar las células, estas fueron colocadas en placas Petri de 13,5 mm de diámetro para eliminar la mayor cantidad posible de fibroblastos al adherirse estos al plástico, e inhibidores de proliferación de fibroblastos (10 µM citosina arabinosido, 10 µM fluorodeoxiuridina y 10 µM de leucina ester metílico) para prevenir su excesivo crecimiento, lo que podría enmascarar las medidas. Para los estudios de patch-clamp, las células fueron sembradas a una densidad de  $5 \times 10^4$  por ml en cubreobjetos previamente tratados con polilisina de 12 mm de diámetro. Los cultivos fueron mantenidos a 37 °C en atmósfera humidificada con un 5% de CO<sub>2</sub>.

### 2.1.3. Cultivo de neuronas de corteza motora.

Se emplearon ratas preñadas de 18-20 días bajo las pautas de la directivas de la Unión Europea descritas para este procedimiento normalizado, siendo aprobadas por el comité ético de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Se realizaron los máximos esfuerzos para minimizar el número y el sufrimiento de los animales. Las ratas se decapitaron, los embriones se extrajeron por cesárea y sus cerebros se disecaron cuidadosamente. Se retiraron las meninges y una porción de

la corteza motora se aisló después de la disección del cerebro. Los fragmentos obtenidos de varios embriones fueron sometidos a digestión mecánica y las células se resuspendieron en medio Neurobasal con un 2% de B-27 (ambos de Gibco, NY, EEUU) y se sembraron en placas de 48 pocillos tratadas con poli-D-lisina (Sigma-Aldrich, Madrid, España) a una densidad de  $1 \times 10^5$  por ml, añadiendo 200  $\mu$ l por pocillo. Los cultivos neuronales se dejaron crecer durante 8-10 días a 37 °C en atmósfera humidificada con un 5% de CO<sub>2</sub>, y cuando el microscopio mostró la existencia de una densa red neuronal, se realizaron las incubaciones con los diferentes compuestos. Confirmamos que nuestros cultivos están enriquecidos en neuronas y que mayoritariamente son de la corteza motora mediante un marcaje selectivo con el anticuerpo *Milli-Mark FluoroPan Neuronal Marker-Alexa488 conjugated* (marcador de neuronas) y con el anticuerpo anti-colina acetiltransferasa (marcador de neuronas motoras) (ambos de Millipore, Madrid, España) y Alexa Fluor 488 como anticuerpo secundario.

*2.1.4. Cultivo de rodajas de hipocampo de rata.*

Se extrajeron los hipocampos de ratas Sprague-Dawley (275-325 g) de 2 meses de edad, bajo las pautas de la directiva de la Unión Europea descritas para este procedimiento normalizado, siendo aprobadas por el comité ético de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Se realizaron los máximos esfuerzos para minimizar el número y el sufrimiento de los animales. Se siguió el procedimiento descrito por Egea y col. (Neuroscience 2007, 145, 866-872) con ligeras modificaciones. Las ratas fueron decapitadas bajo anestesia con pentobarbital sódico (60 mg/kg, i.p.). Los cerebros fueron rápidamente extraídos del cráneo y situados en un baño Krebs-bicarbonato para disección enfriado en hielo (pH 7,4) de la siguiente composición (mM): NaCl 120, KCl 2, CaCl<sub>2</sub> 0.5, NaHCO<sub>3</sub> 26, MgSO<sub>4</sub> 10, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18, glucosa 11 y sacarosa 200. Después de extraer los hipocampos, estos se cortaron en rodajas de 0,300 mm de grosor, utilizando un

cortador de tejidos McIlwain. Las rodajas se llevaron a un baño de tampón Krebs a 4 °C, y se estabilizaron en tampón Krebs-bicarbonato con burbugeo de carbógeno (95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>) durante 45 min a 34 °C.

5

*2.1.5. Incubación de los compuestos.*

Los compuestos se alicuotaron en soluciones madre a una concentración 10 mM en H<sub>2</sub>O en el caso de las sales de clorhidrato y oxalato o en DMSO en el caso de las bases libres de los productos. Todas las alícuotas se almacenaron a -78 °C. En el caso de las bases libres, la máxima concentración de DMSO utilizada como vehículo (<0,1%) no causó toxicidad celular.

10

15

20

25

30

35

## 2.2. Actividad bloqueadora de canales de $\text{Ca}^{2+}$ dependientes de voltaje

### 2.2.1. Experimentos de fluorescencia en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y

5 Para evaluar la capacidad de los compuestos de fórmula general (**I**) de regular la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , se llevaron a cabo experimentos de fluorescencia en placas multipocillo con la sonda fluorescente sensible a  $\text{Ca}^{2+}$  fluo-4AM (Life Technologies, Eugene, EEUU) en células SH-SY5Y. Las células

10 de neuroblastoma SH-SY5Y, cultivadas en placas negras con fondo transparente de 96 pocillos, después de lavadas con Krebs-HEPES, se cargaron con la sonda fluo-4AM a concentración de 4  $\mu\text{M}$  asistidas con ácido plurónico al 0,2%, ambos disueltos en un tampón Krebs-HEPES, de la siguiente composición (mM): NaCl 140, KCl 5,4,  $\text{CaCl}_2$  2,

15  $\text{MgCl}_2$  0,24, HEPES 1 (pH 7,4) durante 45 min a 37 °C. A continuación, se lavaron con solución Krebs-HEPES para posteriormente incubar los compuestos de la invención **I** a la concentración de 1  $\mu\text{M}$ , manteniendo las células a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de comenzar el experimento. Varios pocillos se incubaron únicamente con un volumen equivalente de vehículo (DMSO o  $\text{H}_2\text{O}$ ) para cuantificar el incremento de fluorescencia debido a 70 mM  $\text{K}^+$  en ausencia de compuestos, definiéndolo como situación control. La fluorescencia se midió en un lector de fluorescencia en placas (FLUOstar Optima, BMG, Alemania),

20 siendo las longitudes de onda de excitación y emisión de 485 y 520 nm, respectivamente. Al final del experimento el valor de fluorescencia máxima ( $F_{\text{max}}$ ) y fluorescencia mínima ( $F_{\text{min}}$ ) en cada pocillo se consiguió mediante la aplicación de una solución Krebs-HEPES con Triton X100 al 5% y una solución Krebs-HEPES con  $\text{MnCl}_2$  1M, respectivamente. Así,

25 los incrementos en la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  en unidades arbitrarias de fluorescencia (UAF), relativos a la fluorescencia encontrada en cada pocillo, se calcularon empleando la siguiente fórmula:





35

$$UAF = \frac{\Delta F}{F_{max} - F_{min}} \times 100$$

El valor del incremento de la  $[Ca^{2+}]_c$  de los pocillos control se tomó como máximo incremento (100%) y los valores encontrados en presencia de cada compuesto se normalizaron relativos al control. La Tabla 1 recoge el efecto de los diferentes compuestos de la invención a la concentración de 1  $\mu M$  sobre el incremento de la  $[Ca^{2+}]_c$  inducida por 70 mM  $K^+$  en las células SH-SY5Y, expresado como porcentaje de bloqueo (100 - porcentaje de incremento de  $[Ca^{2+}]_c$ ). El bloqueador de CCDV nifedipino se utilizó como control positivo de bloqueo.

**Tabla 1.- Efecto de los derivados indólicos de fórmula general (I), a la concentración de 1  $\mu M$ , sobre el aumento de la  $[Ca^{2+}]_c$  producida por alto  $K^+$  en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y.**



Compuesto	X	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	% Bloqueo
Ia	Br	CH <sub>3</sub>	Ph	38
Ib	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	45
Ic	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ns
Id	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	63
Ie	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ns
If	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	16
Ig	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	57
Ih	Br	CH <sub>3</sub>	C•CH	ns
Ii	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	42
Ij	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	ns
Ik	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	18
Il	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	17
Im	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	26
In	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	21
Io	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	35
Ip	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C•CH	ns
Iq	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	30
Ir	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	ns
Is	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	ns
<b>Nifedipino (3 μM)</b>	-	-	-	70

5

Los resultados son la media de al menos 3 experimentos independientes (por triplicado). ns = bloqueo no significativo con respecto al grupo control.

10

Estos resultados indican que los compuestos objeto de la presente invención ejercen un efecto bloqueador de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje, los cuales son reclutados en situaciones de despolarización como la generada por una concentración extracelular de  $\text{K}^+$  de 70 mM. Esta capacidad puede contribuir al efecto citoprotector descrito en el punto 2.3.

2.2.2. Medida de las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  mediante experimentos de patch-clamp

Con los compuestos de fórmula general (I) que mostraron mejor bloqueo del incremento de la  $[\text{Ca}^{2+}]_c$  en los experimentos de fluorescencia, se llevó a cabo el estudio electrofisiológico del efecto sobre las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Ca}}$ ) y  $\text{Na}^+$  ( $I_{\text{Na}}$ ) en células cromafines bovinas en su configuración de célula entera. Las células fueron expuestas a una solución standard Krebs-HEPES de la siguiente composición (mM): NaCl 137,  $\text{MgCl}_2$  1,  $\text{CaCl}_2$  2, KCl 5,3, glucosa 10, HEPES 10, pH 7.4. La solución intracelular aplicada a la pipeta presentó la siguiente composición (mM): CsCl 100, EGTA 14, TEA-Cl 20, NaCl 10, Mg-ATP 5, Na-GTP 0,3 y HEPES/CsOH 20, pH 7.2. Las  $I_{\text{Ca}}$  e  $I_{\text{Na}}$  fueron registradas a temperatura ambiente utilizando un amplificador de patch-clamp EPC-9 (HEKA Elektronik), controlador por software PULSE (HEKA Elektronik), en un ordenador personal compatible con IBM. El potencial de membrana se fijó a - 80 mV. Las corrientes se indujeron en respuesta a pulsos despolarizantes de 50 ms a aquel voltaje donde se hubiese alcanzado el mayor pico de  $I_{\text{Ca}}$ , con una separación de 20 s entre ellos.

En estos experimentos, los compuestos seleccionados no ejercieron ningún efecto bloqueador significativo de  $I_{\text{Na}}$ . Sin embargo, como se refleja en la Tabla 2, los compuestos ejercieron un efecto bloqueador de la  $I_{\text{Ca}}$  cuando se aplicaron a la concentración de 1  $\mu\text{M}$ .

35

5 **Tabla 2.- Efecto de los derivados indólicos de fórmula general (I), a la concentración de 1  $\mu\text{M}$ , sobre las corrientes de  $I_{\text{Ca}}$  medidas con fijación de voltaje y en configuración de célula entera de la técnica de patch-clamp, inducidas por pulsos despolarizantes de 50 ms de duración**

	Compuesto	X	$R_1, R_2$	$R_3$	% Bloqueo
10	<b>Ib</b>	Br	$-(\text{CH}_2)_5-$	Ph	33
	<b>Id</b>	Br	$-(\text{CH}_2)_5-$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	15
	<b>Im</b>	$\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_5-$	Ph	40
15	<b>In</b>	$\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_5-$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	20

El compuesto **Im** se posicionó como el mejor bloqueador de la  $I_{\text{Ca}}$  inducida por pulsos despolarizantes, según el protocolo descrito. En presencia de la dihidropiridina nifedipino, que bloquea las  $I_{\text{Ca}}$  a través de los CCDV de tipo L ( $\text{Ca}_v1$ ), el compuesto **Im** preserva su actividad bloqueadora. Sin embargo, en presencia de  $\omega$ -conotoxina MVIIC, a la concentración de 2  $\mu\text{M}$ , la cual bloquea la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales de tipos N y P/Q ( $\text{Ca}_v2$ ), el compuesto **Im** no ejerce ningún bloqueo adicional al mostrado por esta toxina, por lo que se propone como hipótesis que este compuesto, como ejemplo de la familia de compuestos reivindicada en esta invención, es un selectivo bloqueador de los CCDV de los tipos no-L.

### 30 **2.3. Evaluación del perfil neuroprotector de los compuestos de la invención**

Con el fin de evaluar si esta familia de nuevos bloqueadores de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  presentan una actividad

farmacológica interesante para su posicionamiento terapéutico en el tratamiento de patologías del sistema nervioso, como pueden ser las de naturaleza neurodegenerativa, la epilepsia, el ictus, o el dolor, entre otras, se llevaron a cabo experimentos de neuroprotección en varios modelos *in vitro* que remedan algunas de estas patologías. La capacidad de los compuestos para reducir o mitigar el daño causado por los tóxicos propuestos se monitorizó mediante la sonda colorimétrica bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol (MTT, Sigma-Aldrich), sensibles a la actividad de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa, que la reduce a un compuesto de color azul (formazan), lo que permite determinar la funcionalidad mitocondrial de las células tratadas (*J. Immunol.Meth.* 1983, 65, 55-63).

2.3.1. Neuroprotección en células SH-SY5Y dañadas por exposición a ácido okadaico

El ácido okadaico (AO) es un potente inhibidor de las Ser/Thr fosfatasas con cierta selectividad para la 2A (PP2A), induce la hipefosforilación de la proteína Tau en cultivos primarios neuronales y en líneas de neuroblastoma, lo que las lleva a la consiguiente degeneración neuronal y a la pérdida sináptica debido a la formación de agregados intracelulares de esta proteína, siendo una de las evidencias morfológicas de la existencia de una demencia de corte neurodegenerativo de tipo Alzheimer (*Neuroscience* 2003, 118, 1175-1182). Por este motivo, el uso de AO remeda el escenario de degeneración que sufren las neuronas de un paciente con una enfermedad neurodegenerativa como la de Alzheimer. Así, los cultivos de neuroblastoma humano en placas de 48 pocillos se preincubaron con los compuestos a la concentración de 0,1  $\mu\text{M}$  durante 24 horas, tras lo cual el medio MEM/F12 se reemplazó por otro igual con solo un 1% de SFB, conteniendo los compuestos a la misma concentración y el tóxico AO a 20 nM, y se mantuvieron por un período adicional de 20 horas. Finalmente, la viabilidad celular se determinó midiendo la capacidad de reducción del MTT en

cada pocillo de células, para lo que se añadió el MTT quedando una concentración de 0,5 mg/ml. La reacción química necesaria para la formación de la sal de formazán azul precipitada en el medio de cultivo se permitió durante
   
 5 2 h a 37 °C. Transcurrido este tiempo, se retiró suavemente el medio, y el precipitado remanente de MTT reducida se disolvió con 300 µl de DMSO. Una muestra de 100 µl de esta disolución se llevó a una placa de 96 pocillos para ser medida en un lector de absorbancia en placas (FLUOstar Optima) a una longitud de onda de 540 nm. Todos los ensayos
   
 10 se hicieron por triplicado en al menos tres cultivos diferentes. Los datos se expresan como porcentaje de protección definido como la reducción en la pérdida de viabilidad celular inducida por AO, y se calcula de la siguiente manera:

15

$$\% \text{Protección} = 100 - (A_0 - A_c) / (A_0 - A_x) \times 100$$





Donde  $A_0$  es la absorbancia de los pocillos solo tratados con vehículo (DMSO), que define la máxima viabilidad celular,  $A_c$  es la absorbancia encontrada en los pocillos
   
 20 tratados con el tóxico en ausencia de compuestos, que define la mayor pérdida de viabilidad celular, y  $A_x$  es la absorbancia de los pocillos tratados con tóxico en presencia de los compuestos. En todos los experimentos se utilizó melatonina como control positivo de protección
   
 25 frente a AO.

En estos experimentos, la mayoría de los compuestos de fórmula general (I) mostraron un marcado perfil neuroprotector frente al daño generado por AO (Tabla 3), lo que les convierte en potenciales fármacos para el
   
 30 tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

30

**Tabla 3.- Efecto de los derivados indólicos de fórmula general (I), a la concentración de 0,1 µM, sobre la viabilidad celular de la línea de neuroblastoma humano SH-SY5Y sometida al daño generado por ácido okadaico 20 nM,**
  
 35 **medida por el método de la reducción del MTT. Datos**

expresados como porcentaje de protección respecto a la situación control en ausencia de compuestos.

Compuesto	X	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	% Protección
Ia	Br	CH <sub>3</sub>	Ph	53
Ib	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	51
Ic	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	59
Id	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	61
Ie	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	44
If	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ns
Ig	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	39
Ih	Br	CH <sub>3</sub>	C•CH	26
Ii	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	45
Ij	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	ns
Ik	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	54
Il	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	ns
Im	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	47
In	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ns
Io	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	44
Ip	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C•CH	ns
Iq	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	ns
Ir	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	42
Is	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	34
Melatonina	-	-	-	45

Los resultados son la media de al menos 3 experimentos independientes (por triplicado). ns = bloqueo no significativo con respecto al grupo control.

5 *2.3.2. Neuroprotección en neuronas de corteza motora de rata dañadas por exposición a veratridina*

La veratridina produce un daño neuronal por sobrecarga de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  debido a la acción que produce sobre los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje, manteniéndolos más tiempo abiertos. Así, este modelo de daño excitador puede servir para remedar tanto una situación de neurodegeneración como cualquier otra patología central donde el desequilibrio iónico juega un papel fundamental. Las neuronas de corteza motora, cultivadas en placas de 48 pocillos, se preincuban con los compuestos de fórmula general (**I**) a la concentración de  $1 \mu\text{M}$  durante 24 h a  $37^\circ\text{C}$ , después de lo cual se añaden los compuestos a  $1 \mu\text{M}$  y veratridina a la concentración de  $20 \mu\text{M}$ . En este medio se mantienen las neuronas durante 24 h, después de los cual se evalúa la viabilidad celular análogamente a los descrito en el apartado 2.3.1. Los resultados se expresan en la Tabla 4 como porcentaje de protección. En todos los experimentos, se usó el bloqueador de canales de  $\text{Na}^+$  tetrodotoxina (TTX) como control positivo de protección frente a veratridina. Gran parte de los compuestos de fórmula general (**I**) fueron capaces de mitigar la pérdida de viabilidad celular provocada por la exposición a veratridina. Así, los compuestos activos podrían tener interés en la disminución del daño neuronal ocurrido en una situación de sobrecarga de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ .

30

35

5  
 Tabla 4.- Efecto de los derivados indólicos de fórmula general (I), a la concentración de 1  $\mu\text{M}$ , sobre la viabilidad celular de neuronas de corteza motora de rata sometidas al daño generado por veratridina 20  $\mu\text{M}$ , medida por el método de la reducción del MTT. Datos expresados como porcentaje protección respecto a la situación control en ausencia de compuestos.

10	Compuesto	X	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	% Protección
	Ia	Br	CH <sub>3</sub>	Ph	42
	Ib	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	45
	Ic	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	44
15	Id	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	68
	If	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	38
	Ig	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	41
20	Ii	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	15
	Ij	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ph	36
	Im	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	52
	In	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	61
25	Io	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	29
	Iq	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	ns
	<b>Tetrodotoxina</b>	-	-	-	95

30

Los resultados son la media de al menos 3 experimentos independientes (por triplicado). ns = bloqueo no significativo con respecto al grupo control.

35



2.3.3. *Neuroprotección en rodajas de hipocampo de rata dañadas por exposición a glutamato*

Entre todos los modelos experimentales *in vitro* de muerte neuronal por desregulación de la  $[Ca^{2+}]_i$ , el generado por la  
5 entrada masiva de  $Ca^{2+}$  a través de los NMDAR aparece como el más relevante desde el punto de vista fisiopatológico, ya que ha sido descrito en varios procesos neurodegenerativos, así como en el ictus y en varios tipos de dolor (Neuron 1988, 1, 623-634). De hecho, el único fármaco no colinérgico aprobado para el tratamiento de la enfermedad  
10 de Alzheimer es el bloqueador de los NMDAR memantina (Am. J. Geriatr. Pharmacother 2006, 4 (Suppl A), S9-S24, quiz S25-S28). Además, en el ictus, es la activación de los receptores de glutamato lo que inicia la cascada isquémica, contribuyendo al daño cerebral (Proc. Natl. Acad. Sci.  
15 U.S.A. 2001, 98, 1294-1299).

Los compuestos de esta invención con fórmula general (**I**) que mostraron un buen perfil neuroprotector en los anteriores modelos celulares fueron estudiados en rodajas de hipocampo de rata, un modelo tisular que simula el daño cerebral por excitotoxicidad por glutamato, midiendo los  
20 cambios en la viabilidad celular con la sonda colorimétrica MTT. Para ello, seguimos un procedimiento análogo al descrito en el apartado 2.3.1, con ligeras modificaciones, ya que para simular más precisamente una situación de accidente cerebrovascular, los compuestos no son  
25 preincubados, y el tejido se expone a glutamato 1 mM en ausencia o presencia de los compuestos a la concentración de 10  $\mu$ M únicamente durante 4 h, después de lo cual se añade la sonda MTT, permitiendo su reducción química durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se sigue el procedimiento según se describe en el apartado 2.3.1. En  
30 todos los experimentos, se usó el bloqueador de NMDAR memantina como control positivo de protección frente a glutamato.

En estos experimentos, algunos de los compuestos de fórmula general (**I**) han mostrado protección frente al daño generado por glutamato en esta preparación tisular (Tabla 5).  
35

5  
 Tabla 5.- Efecto de los derivados indólicos de fórmula general (I), a la concentración de 10  $\mu\text{M}$ , sobre la viabilidad celular de rodajas de hipocampo de rata sometidas al daño generado por glutamato 1 mM, medida por el método de la reducción de MTT. Datos expresados como porcentaje protección respecto a la situación control en ausencia de compuestos.

Compuesto	X	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	% Protección
10 <b>Ib</b>	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	34
<b>Ic</b>	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	40
<b>Id</b>	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ns
<b>Ie</b>	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	67
15 <b>Ig</b>	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	ns
<b>Ii</b>	Br	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	37
<b>Im</b>	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Ph	46
<b>Io</b>	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	48
20 <b>Iq</b>	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	C•CH	29
<b>Memantina</b>	-	-	-	47

25 Los resultados son la media de al menos 3 experimentos independientes (por triplicado). ns = bloqueo no significativo con respecto al grupo control.

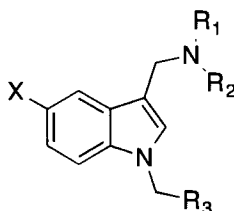
30 En conclusión, los compuestos descritos en esta invención con fórmula general (I), que presentan en la mayoría de los casos una capacidad reguladora de los CCDV, muestran un perfil neuroprotector en varios modelos *in vitro* de patologías del sistema nervioso.

35

**REIVINDICACIONES**

1.- Compuestos de fórmula general (I):

5



10

(I)

donde:

X puede ser cualquier átomo halógeno o resto alquilo del tipo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo o mayores elongaciones y ramificaciones de cadenas hidrocarbonadas saturadas.

15

2.- Compuestos según la reivindicación 1, donde  $R_1$ ,  $R_2$  pueden ser cadenas alquílicas del tipo metilo, etilo, propilo, o formar un ciclo donde  $R_1, R_2$  sean  $-CH_2(CH_2)_nCH_2-$ , siendo n un número natural entero entre 1 y 5

20

3.- Compuestos según la reivindicación 2, donde  $R_3$  puede ser H, fenilo (Ph), etinilo ( $-C\equiv CH$ ), propilo (Pr), propionatos de alquilo o propilos unidos a halógenos ( $-CH_2CH_2CH_2Y$ , donde Y puede ser F, Cl, Br, o I) o a aminas libres ( $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ), alquiladas o cíclicas ( $-CH_2CH_2CH_2N[-CH_2(CH_2)_nCH_2-]$  siendo n un número natural entero entre 1 y 5)

25

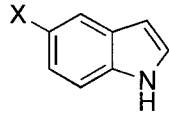
4.- Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado de la lista que comprende:

30

- 1-(5-bromo-1-butil-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilmetanamina

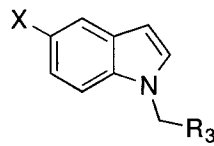
35

- 1-(5-bromo-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina
- 4-(5-bromo-3-[(dimetilamino)metil]-1*H*-indol-1-il)butanoato de etilo
- 5 • 1-[5-bromo-1-(2-propin-1-il)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina
- 1-bencil-5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 5-bromo-1-butyl-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 5-bromo-1-(4-clorobutil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 10 • 5-bromo-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 4-[5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol-1-il]butanoato de etilo
- 5-bromo-3-(piperidin-1-ilmetil)-1-(2-propin-1-il)-1*H*-indol
- 15 • 1-(1-bencil-5-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina
- *N,N*-dimetil-1-(5-metil-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-1*H*-indol-3-il)metanamina
- 20 • *N,N*-dimetil-1-[5-metil-1-(2-propin-1-il)-1*H*-indol-3-il]metanamina
- 1-bencil-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 1-butyl-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 1-(4-clorobutil)-5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 25 • 5-metil-1-[4-(piperidin-1-il)butil]-3-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-indol
- 5-metil-3-(piperidin-1-ilmetil)-1-(2-propin-1-il)-1*H*-indol
- 30 5.- Procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende los siguientes pasos:
  - a) reacción de un derivado de indol de fórmula (II),



(II)

donde X se ha descrito en la reivindicación 1,  
 con un haluro de alquilo de fórmula  $Y-CH_2R_3$ , donde Y es un  
 átomo halógeno y  $R_3$  es un sustituyente según se ha  
 descrito en la reivindicación 3, para obtener  
 5 compuestos de fórmula general **(III)**



(III)

10

b) Reacción de Mannich con los compuestos de fórmula  
 general **(III)** en medio ácido débil, en presencia de  
 formaldehído y dimetilamina o piperidina como  
 fuentes de amina, para dar los compuestos de fórmula  
 15 general **(I)**.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, en el que  
 compuestos de fórmula general **(III)**, donde  $R_3$  es el  
 resto 3-cloropropilo, permiten a través de una  
 20 sustitución nucleófila con piperidina en medio básico  
 el acceso a otros compuestos de fórmula general **(III)**  
 donde  $R_3$  es el resto 3-(piperidin-1-il)-propilo.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, en el que  
 compuestos de fórmula general **(III)** donde  $R_3$  es el  
 25 resto 3-(piperidin-1-il)-propilo sufren reacción de  
 Mannich según la reivindicación 5 para formar  
 compuestos de fórmula general **(I)**.

8.- Uso de los compuestos según cualquiera de las  
 30 reivindicaciones 1 a 4, para la elaboración de un  
 medicamento

- 9.- Uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso
- 5
- 10.- Uso de los compuestos según la reivindicación anterior, donde las enfermedades del sistema nervioso se seleccionan de la lista que comprende enfermedades neurodegenerativas, el dolor, la epilepsia y el ictus
- 10
- 11.- Uso de los compuestos según la reivindicación anterior, donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de la lista que comprende enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkison, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica
- 15
- 12.- Uso de los compuestos según la reivindicación 10, donde las enfermedades que causan dolor se seleccionan de la lista que comprende dolor neuropático, la migraña y el dolor crónico grave
- 20
- 13.- Uso de los compuestos como agentes reguladores de la señal celular de  $\text{Ca}^{2+}$
- 14.- Según la reivindicación anterior, uso de los compuestos como bloqueadores de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje.
- 25
- 15.- Según la reivindicación anterior, uso de los compuestos como bloqueadores selectivos de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje de los tipos no-L.

30

35



- ②① N.º solicitud: 201500354  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.05.2015  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D209/14** (2006.01)  
**A61K31/4045** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Base de Datos REGISTRY en Chemical Abstracts via STN, compuestos con RN 805205-47-4 y 803659-03-2	1-3
A	F Aiello and G Valacchi, Current Topics in Medicinal Chemistry 2014, vol 14, nº 22, págs. 2576-2589. "Synthesis and evaluation of indole based molecules for treatment of oxidative stress related diseases", página 2582 fórmula 17	1-15
A	J Arranz-Tagarro et al, Expert Opinión on therapeutic patents 2014, vol 24, nº 9, págs. 959-977. "Recent patents on calcium channel blockers: emphasis on CNS diseases"	8-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
23.09.2016

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY, PUBCHEM



Fecha de Realización de la Opinión Escrita:29.09.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 5-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-3	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 5-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-3	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Base de Datos REGISTRY en Chemical Abstracts via STN, compuestos con RN 805205-47-4 y 803659-03-2	12/2004
D02	F Aiello and G Valacchi, Current Topics in Medicinal Chemistry 2014, vol 14, nº 22, págs. 2576-2589. "Synthesis and evaluation of indole based molecules for treatment of oxidative stress related diseases", página 2582 fórmula 17	2014

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere (reivindicaciones 1-3) a los compuestos de fórmula general (I) de la reivindicación 1, en la reivindicación 4 se citan varios de ellos, al procedimiento para su obtención en las reivindicaciones 5-7 y a su uso para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y más concretamente enfermedades neurodegenerativas (reivindicaciones 8-12) y como bloqueadores de los canales de Ca<sup>2+</sup> (reivindicaciones 13-15).

El documento D1 divulga dos compuestos con RN 805205-47-4 y 803659-03-2 registrados en Chemical Abstracts y que se incluyen en la fórmula general (I) de la solicitud; estos compuestos afectan a la novedad de las reivindicaciones 1-3 por lo que deberían ser excluidos de la reivindicación 1 para reconocer novedad a dichas reivindicaciones.

El documento D2 divulga que la estructura indólica se ha revelado útil en la búsqueda de fármacos destinados al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como el Alzheimer; además esta propiedad como molécula modelo se refuerza si el indol está sustituido en la posición 3.

Los compuestos que se describen en la reivindicación 4 son nuevos pues no se han encontrado divulgados con anterioridad, además se consideran inventivos pues un técnico en la materia no tiene base en el estado de la técnica para concluir qué sustituciones en las posiciones 1 y 5 del indol serían óptimas en cuanto a sus propiedades farmacológicas, es necesario sintetizar y evaluar la actividad de los compuestos seleccionados.

En conclusión, se considera que las reivindicaciones 1-3 carecen de novedad (deben excluirse los compuestos divulgados citados anteriormente) y las reivindicaciones 4-15 son nuevas e inventivas, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.