

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 720**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016** E **16461543 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019** EP **3272745**

54 Título: **Derivados de indol sustituidos con imidazolilo que se unen al receptor de serotonina 5-HT7 y sus composiciones farmacéuticas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2020

73 Titular/es:

**INSTYTUT FARMAKOLOGII POLSKIEJ AKADEMII
NAUK (100.0%)
ul. Smetna 12
31-343 Krakow, PL**

72 Inventor/es:

**HOGENDORF, ADAM;
HOGENDORF, AGATA;
SATALA, GRZEGORZ;
KURCZAB, RAFAL;
BUGNO, RYSZARD;
STARON, JAKUB;
LEND, TOMASZ y
BOJARSKI, ANDRZEJ J.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 744 720 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol sustituidos con imidazolilo que se unen al receptor de serotonina 5-HT₇ y sus composiciones farmacéuticas

5

La invención se refiere a una nueva clase de compuestos que pueden activar el receptor de serotonina 5-HT₇. Estos compuestos se unen al receptor de serotonina 5-HT₇ con alta afinidad y selectividad. La invención también se refiere al uso de tales compuestos en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con el receptor 5-HT₇, especialmente del sistema nervioso central.

10

Antecedentes de la invención

La serotonina es uno de los neurotransmisores más importantes involucrados en numerosos procesos fisiológicos como la termorregulación, el sueño, la regulación del apetito, el sexo, el estado de ánimo, la formación de memoria, la cognición, la visión y el funcionamiento del sistema digestivo.¹ Se han asignado catorce receptores de serotonina identificados hasta la fecha a siete familias. Desde su descubrimiento en 1993,²⁻⁴ el receptor 5-HT₇ ha sido reconocido como objetivo terapéutico potencial con respecto a numerosos trastornos. El receptor participa en la termorregulación, la vasoconstricción,^{5,6} el aprendizaje y la formación de la memoria,⁷⁻¹¹, el sueño, el estado de ánimo y el ritmo circadiano.¹² Los modelos animales sugieren el papel del 5-HT₇R en la etiología de los trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión), trastornos intestinales, ansiedad y dolor^{13,14}. Varios medicamentos que se usan actualmente para el tratamiento de trastornos del SNC, incluidos los antipsicóticos: aripiprazol, amisulprida, clorpromazina, clozapina, risperidona, ziprasidona son 5-HT₇R activos. (Las afinidades de unión de los antipsicóticos se midieron en ensayos de desplazamiento de radioligandos en nuestro laboratorio; los resultados son consistentes con los datos de, por ejemplo, la base de datos ChEMBL, <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>).¹⁵ Existe evidencia de que 5-HT₇R localizado en el hipotálamo subregula en respuesta al tratamiento con el antidepresivo fluoxetina.¹⁶ Los antagonistas de 5-HT₇R se han propuesto como antidepresivos de nueva generación.¹⁷ Los agonistas conocidos del receptor 5-HT₇ incluyen 5-CT, 5-metoxitriptamina, 8 -OH-DPAT,¹⁸ aripiprazol (agonista parcial débil),¹⁹ AS-19, E-55888,²⁰ MSD-5a,^{20,21} LP-12,²² LP-44,²³ LP-211,²⁴ RA-7,²⁵ N^ω-metilserotonina.²⁶ Un agonista verdaderamente selectivo para el receptor 5-HT₇ no está disponible. El candidato utilizado con más frecuencia es AS-19, pero un perfil de unión reciente mostró que también tiene afinidad por otros receptores.²⁷ La falta de agonistas selectivos de alta afinidad de 5-HT₇R implica la ausencia de un radioligando PET-agonista exitoso.²⁸ Modelos en animales sugieren varias indicaciones posibles de agonistas de 5-HT₇R comoterapéutica. La estimulación de 5-HT₇R en ratas adolescentes por LP-211 causa reordenamientos plásticos dentro de las redes del cerebro anterior, lo que explica los cambios de comportamiento duraderos en la edad adulta.²⁹ La activación de 5-HT₇R fue beneficiosa en el modelo en ratón del síndrome de Rett³⁰ y el síndrome de X Frágil.³¹

35

La Patente de los Estados Unidos N.º 6.699.883 describe varios derivados de 3-pirroloimidazol para ser usados para el tratamiento de tumores y cánceres, y también como antibióticos, especialmente antibacterianos.

40 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos capaces de activar el receptor 5-HT₇. Los compuestos inventivos se unen al receptor 5-HT₇ con alta afinidad y selectividad. La invención también se refiere al uso de tales compuestos en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con el receptor 5-HT₇, especialmente del sistema nervioso central.

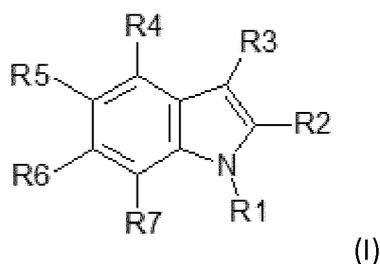
45

Los compuestos descritos exhiben parámetros fisicoquímicos muy deseados, que incluyen baja masa molecular, logP calculado óptimo, área de superficie polar topológica óptima (TPSA) y un pequeño número de donantes de enlaces de hidrógeno. Los compuestos descritos son los primeros agonistas del receptor 5-HT₇ de baja basicidad conocidos. Los ejemplos de agonistas de baja basicidad de receptores aminérgicos (por ejemplo, serotonina, dopamina, histamina, adrenérgicos) son extremadamente escasos. La presente invención puede aportar información útil sobre los receptores acoplados a proteínas G y la investigación de ligandos de receptores aminérgicos de baja basicidad. Para cada compuesto, el parámetro CNS MPO (Multi Parameter Optimization) se calculó en base a logP calculado. La alta actividad en el receptor 5-HT₇ y la muy alta selectividad sobre los blancos relacionados con el SNC, junto con los puntajes altos de CNO MPO, la facilidad de síntesis excepcional y la facilidad de introducción de sustratos marcados isotópicamente durante la síntesis anticipan un potencial muy alto para ser utilizado como medicamentos farmacéuticos o sondas moleculares para experimentos *in vitro* e *in vivo*.

55

En un aspecto, la invención se refiere a un derivado de indol sustituido de Fórmula (I),

60

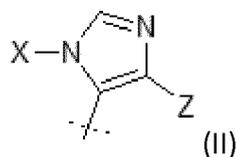


donde:

5 **R1** representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

10 **R3** representa el imidazol-5-ilo sustituido de Fórmula (II)



donde:

15 **X** representa hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueno, C₁-C₄ alcoxi, metoxi-C₁-C₄ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, o C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₄ alquilo; y
Z representa hidrógeno;

20 **R4** representa hidrógeno, bromo o metoxi;

R5 representa hidrógeno, halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, ciano o amido;

R6 representa hidrógeno o bromo;

25 **R7** representa hidrógeno, flúor o metilo;

donde el halógeno es seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo;

o sus estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, tautómeros, solvatos, incluidos los
 30 hidratos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del síndrome de Rett, síndrome de X Frágil,
 trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos intestinales, dolor,
 esquizofrenia, procesos inflamatorios en el SNC, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno autista y otros
 35 trastornos neuropsiquiátricos.

Se entiende que un sujeto que padece una enfermedad o trastorno mediado por el receptor de serotonina 5-HT₇ puede
 beneficiarse del tratamiento con el compuesto de la invención capaz de unirse selectivamente a ese receptor de
 serotonina 5-HT₇.

40 En particular, el compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno
 seleccionado del síndrome de Rett, síndrome de X Frágil, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión,
 ansiedad, trastornos del sueño, trastornos intestinales, dolor, esquizofrenia, procesos inflamatorios en SNC, demencia,
 enfermedad de Alzheimer, trastorno autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

45 Es posible introducir el isótopo ¹¹C en algunos de los compuestos descritos de una manera muy concisa; la vía sintética
 se ha probado con éxito en productos químicos no radiactivos. ¹¹C

agonistas marcados podrían usarse como radioligandos PET adecuados para experimentos *in vivo*. Existe la posibilidad de marcar algunos de los compuestos de la serie con isótopos radiactivos, produciendo así radioligandos para estudios *in vitro*.

5

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la invención y uno o más excipientes farmacéuticos, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome de Rett, síndrome de X Frágil, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos intestinales, dolor, esquizofrenia, procesos inflamatorios en el SNC, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

10

Descripción detallada de la invención

15 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y en las reivindicaciones tienen los significados que se indican a continuación:

El término "alquilo", tal como C₁-C₂ alquilo, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₆ alquilo, denota un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que comprende el número indicado de átomos de carbono, que no contiene insaturación, y está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares.

20

El término "C₂-C₄ alqueno" denota un grupo hidrocarbono de cadena lineal o ramificada que comprende el número de átomos de carbono indicado, que contiene un doble enlace carbono-carbono, y está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Ejemplos de grupos alqueno C₂-C₄ incluyen etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo y 2-metilprop-1-enilo.

25

El término "C₃-C₆ cicloalquilo" denota un grupo hidrocarbono cíclico que comprende el número de átomos de carbono indicado, que no contiene insaturación, y está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Ejemplos de grupos C₃-C₆ cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30

El término "alcoxi", tal como C₁-C₄ alcoxi o C₁-C₆ alcoxi, significa un grupo alquilo unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi y similares.

35 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "C₆-C₁₀ arilo" significa un grupo hidrocarbono aromático monocíclico o bicíclico que comprende el número indicado de átomos de carbono como miembros del anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo.

40 El término "C₆-C₁₀ aril-C₁-C₄ alquilo" denota un C₆-C₁₀ arilo unido mediante C₁-C₄ alquilo al resto de la molécula. Ejemplos de grupos C₆-C₁₀ aril -C₁-C₄ alquilo incluyen bencilo (es decir, fenilmetilo) y fenetilo.

El término "C₃-C₉ heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico o bicíclico que comprende átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, además de átomos de carbono como miembros del anillo; estos átomos adicionales pueden aparecer más de una vez en el anillo. Estos anillos pueden ser simples anillos aromáticos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, benzofuranilo, benzotiofeno, furilo, dioxalanilo, pirrolilo, oxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, indolilo y similares.

45

El término "C₃-C₉ heteroarilo-C₁-C₄ alquilo" denota un C₃-C₉ heteroarilo unido mediante C₁-C₄ alquilo al resto de la molécula. Ejemplos de grupos C₃-C₉ heteroaril-C₁-C₄ alquilo incluyen 2-piridimetilo y 3-piridilmetilo.

50

El término "metoxi-C₁-C₄ alquilo" denota un grupo metilo unido a través de un enlace de oxígeno al C₁-C₄ alquilo que se une al resto de la molécula. Ejemplos de grupos "metoxi-C₁-C₄ alquilo" incluyen metoximetilo y 3-metoxipropilo.

55 El término "grupo de extracción de electrones" denota cualquier grupo funcional que disminuye la densidad de electrones en la fracción unida al mismo. En esta especificación, el grupo de extracción de electrones se puede seleccionar entre NO₂, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, COOCH₃, CONH₂, SO₂CH₃ y SO₂NH₂;

El término "amido" denota -CONH₂.

60

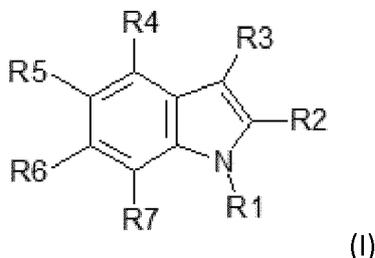
El término "hidroxi" denota -OH.

El término "ciano" denota -CN.

El término "benciloxi" denota que el bencilo, como se definió anteriormente, se une mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula.

5

En el primer aspecto, la invención se refiere a un derivado de indol sustituido de Fórmula (I),



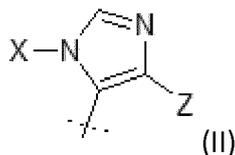
10 donde:

R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

15

R3 representa el imidazol-5-ilo sustituido de Fórmula (II)



20 donde:

X representa hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueniilo, C₁-C₄ alcoxi, metoxi-C₁-C₄ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, o C₈-C₁₀ arilo-C₁-C₄ alquilo; y

Z representa hidrógeno;

25

R4 representa hidrógeno, bromo o metoxi;

R5 representa hidrógeno, halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, ciano o amido;

30 **R6** representa hidrógeno o bromo;

R7 representa hidrógeno, flúor o metilo;

donde el halógeno es seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo;

35

o sus estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, tautómeros, solvatos, incluidos los hidratos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del síndrome de Rett, síndrome de X Frágil, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos intestinales, dolor, esquizofrenia, procesos inflamatorios en el SNC, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

40

El enfoque sintético para los compuestos inventivos de Fórmula (I) se discute a continuación.

45

Ciertos compuestos inventivos de Fórmula (I) pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, los enantiómeros (R) y (S), los

diastereoisómeros, las formas tautoméricas de los mismos, las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como sus mezclas, están destinados a ser incluidos en esta invención.

5

El término "mezcla racémica" se refiere a una mezcla que contiene proporciones iguales del primer enantiómero de la molécula y del segundo enantiómero de esta molécula, donde el segundo enantiómero es la imagen especular del primero. El término "mezcla escalémica" se refiere a cualquier mezcla no racémica de estereoisómeros de la molécula.

- 10 Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, se puede preparar por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, como amino, o un grupo funcional ácido, como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y la posterior recuperación de los enantiómeros puros.

- 20 Las sales, hidratos y solvatos de los compuestos de la invención son preferiblemente sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables. Los solvatos pueden contener una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de uno o más solventes, tales como agua, etanol o acetato de etilo, además de la molécula del compuesto de la invención. Los solvatos formados con agua son llamados de hidratos.

- 25 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

- 30 El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico y otros ácidos. Formas farmacéuticamente aceptables de sales pueden incluir formas en las que la proporción de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula (I). Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de compuesto de Fórmula (I) por molécula de ácido tartárico.

En la realización preferida, los valores de los sustituyentes en la Fórmula (I) son los siguientes:

- 40 **R1** representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

R3 representa el imidazol-5-ilo sustituido de Fórmula (II) como definido anteriormente, donde:

45

X representa hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₄ alquenilo, C₁-C₄ alcoxi, metoxi-C₁-C₄ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, o C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₄ alquilo; y

Z representa hidrógeno;

50

R4 representa hidrógeno, bromo o metoxi;

R5 representa hidrógeno, halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, ciano o amido;

- 55 **R6** representa hidrógeno o bromo;

R7 representa hidrógeno, flúor o metilo;

Los compuestos preferidos para usar de acuerdo con la invención son los siguientes

60

3-(1-metil-1H-imidazol-5-il) -1H-indol;

- 5-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il) -1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1-metil-1H-indol;
 5 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 3-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 3-(1-butil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 10 3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 5-metoxi-3-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol;
 15 4-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-1H-indol;
 5-cloro-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 20 5-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 5-yodo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 25 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metil-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-ol;
 30 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-4-metoxi-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-1H-indol;
 35 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il) -1H-indol;
 5-metoxi-3-[1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol;
 5-benciloxi-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il) -1H-indol;
 40 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-fluoro-5-yodo-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 45 3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-5-yodo-1H-indol;
 5-metoxi-3-[1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol;
 3-(1H-imidazol-5-il) -1H-indol;
 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Los compuestos más preferidos para usar de acuerdo con la invención son los siguientes
- 55 5-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il) -1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 5-metoxi-3-(1-propil-1H-imidazol-5-il) -1H-indol;
 60 5-cloro-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;

5-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;

3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-yodo-1H-indol;

5 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metil-1H-indol;

3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-ol;

3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-fluoro-5-yodo-1H-indol;

10

3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Un médico o veterinario con experiencia común en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría comenzar con dosis de la composición farmacéutica o compuesto a niveles menores de los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto
20 terapéutico deseado. En general, se entiende que la cantidad efectiva del compuesto variará según el peso, el sexo, la edad y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad efectiva pueden incluir, entre otros, la gravedad de la condición del paciente, el trastorno que es tratado, la estabilidad del compuesto, el modo de administración, la biodisponibilidad del compuesto particular y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se administra con el compuesto de la invención. Una dosis total mayor puede ser administrada mediante múltiples
25 administraciones del agente. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosificación (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13 ed., 1814-1882, siendo incorporado aquí en su totalidad por referencia). Así, en un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos para usar de acuerdo con la invención como un componente activo, y uno o más excipientes farmacéuticos, para usar en el tratamiento o prevención de una
30 enfermedad o trastorno seleccionado del síndrome de Rett, síndrome de X Frágil, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos intestinales, dolor, esquizofrenia, procesos inflamatorios en el SNC, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

La naturaleza exacta del excipiente, o, por ejemplo, vehículo o diluyente, dependerá del uso deseado para la
35 composición, y puede ser adecuado o aceptable para uso veterinario y/o adecuado o aceptable para uso humano. En A.R. Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000, se presenta una enseñanza detallada sobre los principios de selección de los excipientes para las composiciones farmacéuticas que se administrarán de diversas maneras, que es incorporado aquí en su totalidad por referencia.

40 Por lo tanto, la invención se refiere a la composición farmacéutica para uso como se definió anteriormente, para ser administrada por vía oral, parenteral, por inhalación, transdérmica o transmucosalmente.

La composición puede incluir opcionalmente uno o más compuestos adicionales, que incluyen uno o más agentes
45 terapéuticos adicionales.

45

En una realización particular, la invención se refiere a la composición farmacéutica para uso como se definió anteriormente, que compone componentes activos adicionales de 5-HT₇ seleccionados del grupo que comprende aripiprazol, amisulprida, clorpromazina, clozapina, risperidona, ziprasidona, fluoxetina, 5-CT, 5-metoxitriptamina, 8-OH-DPAT, aripiprazol, AS-19, E-55888, MSD-5a, LP-12, LP-44, LP-211, RA-7 y N^ω-metilserotonina.

50

Como se indicó anteriormente, una "cantidad efectiva" se refiere a cualquier cantidad que sea suficiente para lograr un efecto biológico deseado. En combinación con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, al elegir entre los diversos compuestos activos y factores de ponderación como la potencia, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la gravedad de los efectos secundarios adversos y el modo de administración preferido, se
55 puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause toxicidad no deseada sustancial y, sin embargo, sea eficaz para tratar el sujeto particular. La cantidad efectiva para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que se está tratando, el compuesto particular de la invención que se administra, el tamaño del sujeto o la gravedad de la enfermedad o condición. Un experto habitual en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un compuesto
60 particular de la invención y/u otro agente terapéutico sin necesidad de una experimentación excesiva. En general se prefiere que se use una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con algún criterio médico. Dosis múltiples por día pueden ser contempladas para lograr niveles sistémicos apropiados de los compuestos. Los niveles

sistémicos apropiados se pueden determinar, por ejemplo, midiendo el pico o el nivel plasmático sostenido del fármaco del paciente. "Dosis" y "dosificación" son usados indistintamente en el presente documento.

Los inventores encontraron inesperadamente que los compuestos de Fórmula (I) son agonistas potentes y selectivos del receptor de serotonina 5-HT₇.

Estos compuestos fueron probados contra una serie de receptores usando la metodología de desplazamiento de radioligando. Los detalles experimentales de los ensayos se resumen en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Dentro de la biblioteca sintetizada de compuestos, los compuestos que exhibieron la mayor afinidad por el receptor de serotonina 5-HT₇ se seleccionaron para un ensayo funcional para determinar su eficacia como agonistas. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Todos los ejemplos mostraron una excelente selectividad sobre los receptores 5-HT₆ y 5-HT_{2A} ($K_i > 1000$ nM).

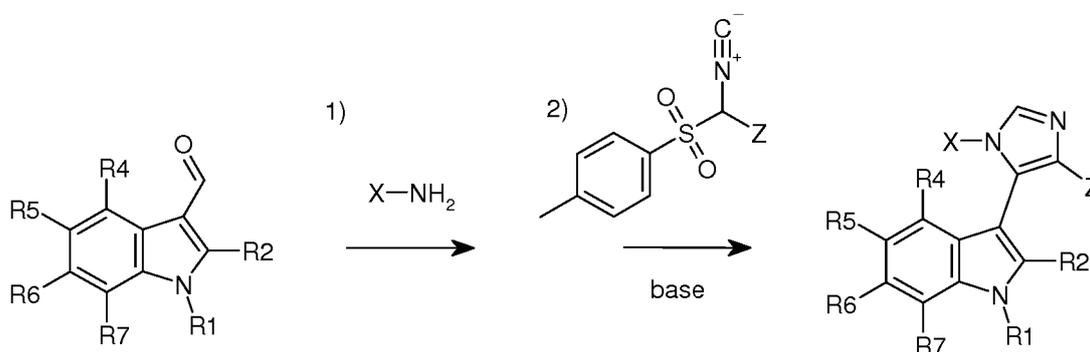
Dos componentes, ejemplos 4 y 14 fueron seleccionados para detección adicional del objetivo en el SNC (a dos concentraciones, 10^{-6} y 10^{-8} M) para chequear su selectividad sobre los receptores α_1 , α_2c , CB₁, D₃, H₁, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{5A}. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Los halógenos, especialmente flúor y cloro, son sustituyentes ampliamente utilizados en la química medicinal. Hasta hace poco, simplemente se percibían como fracciones hidrofóbicas y bases de Lewis de acuerdo con sus electronegatividades. En contraste con esta percepción, los compuestos que contienen cloro, bromo o yodo también pueden formar contactos cercanos dirigidos del tipo $R-X \cdots Y-R'$, donde el halógeno X actúa como un ácido de Lewis e Y puede ser cualquier fracción donadora de electrones. Esta interacción, denominada "unión de halógeno" es impulsada por el agujero σ , una región cargada positivamente en el lado trasero de X a lo largo del eje del enlace R-X que es causada por una anisotropía de densidad electrónica en el halógeno.^{32,33,34} El acoplamiento virtual de los compuestos descritos a los modelos de homología del receptor 5-HT₇ usando el protocolo híbrido de la mecánica cuántica/mecánica molecular indicaba la implicación del enlace de halógeno en la unión de compuestos de los Ejemplos 12-14, 25 y 27. Teóricamente, los sustituyentes que retiran electrones en un sistema aromático sustituido con un halógeno pueden reforzar la unión del halógeno. Este resultado se ha probado experimentalmente e implica que los compuestos de la invención, donde R5 = halógeno y al menos uno de los sustituyentes R4, R6, R7 es un grupo que retira electrones, podrían poseer una mayor actividad del receptor 5-HT₇.

Procedimientos Sintéticos Generales

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento relevante disponible para el experto en la técnica de la síntesis química. Solo para ayudar en el desarrollo de la ruta sintética, varios ejemplos son descritos aquí en detalle. Hay mucha libertad en la elección de las condiciones de reacción, debido a las propiedades químicas cíclicas de la síntesis de imidazol de Van Leusen.

El esquema 1 representa el método empleado en la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), donde R3 es el imidazolilo sustituido. Aquí, un indol-3-carboxaldehído apropiadamente sustituido reacciona con una amina apropiada, luego la imina obtenida reacciona con TOSMIC. El intermedio formado elimina el grupo tosilo, aromatizando así el sistema de imidazol para proporcionar un compuesto de Fórmula (I). Vea el procedimiento general 1 a continuación.



Esquema 1

El sustrato para esta reacción, que lleva el grupo 3-carboxaldehído, se puede preparar mediante el procedimiento general 2, como se describe a continuación. El nitrógeno del indol de dicho compuesto puede sustituirse con un sustituyente R1 mediante el procedimiento general 3, como se describe a continuación. Los compuestos de acuerdo

con la invención pueden radiomarcarse en cualquier etapa conveniente de su síntesis. Un ejemplo de dicho radiomarcaje se describe en el procedimiento general 4 y se representa en el Esquema 2 a continuación.

Procedimiento general 1 para la síntesis de compuestos de Fórmula (I)

5 Se mezcló un aldehído aromático (3 mmol) con una amina (15 mmol) en 20 ml de metanol seco. La mezcla de reacción se dejó durante la noche para completar la formación de imina, aunque podría controlarse por TLC ($\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$). K_2CO_3 anhidro (3 mmol) y TOSMIC (tosilmetil isocianuro, 3 mmol) se agregaron posteriormente. La mezcla se agitó durante 8 horas adicionales, se diluyó con 50 ml de H_2O y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con 20 ml de H_2O , y una vez con 20 ml de salmuera, se trataron con sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. Los productos finales se purificaron por trituración en una mezcla 2:1 de hexano:isopropanol, o se cromatografiaron en un lecho corto de gel de sílice. Los aldehídos sin reaccionar se eluyeron con acetato de etilo o cloroformo, y luego se aplicó una mezcla de $\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ o $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ para eluir el producto.

Procedimiento general 2 para la síntesis de indol-3-carboxaldehídos sustituidos

El reactivo de Vilsmeier-Haack se generó mediante la adición de 2 ml de POCl_3 en el transcurso de 15 minutos a 8 ml de DMF enfriado en un baño de hielo-sal. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó calentar el contenido del matraz a la temperatura ambiente durante aprox. 30 minutos. El indol sustituido (21,9 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF y se añadió durante un período de 15 minutos a la mezcla de formilación. La agitación continuó durante una hora durante la cual el contenido del matraz se calentó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de agua caliente. Se añadieron un total de 50 ml de H_2O helada y 20 ml de NaOH 5 M, la mezcla se llevó rápidamente a ebullición y se dejó enfriar lentamente. Los cristales se eliminaron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío. Los productos así obtenidos fueron en la mayoría de los casos lo suficientemente puros para las reacciones posteriores, y los aldehídos impuros se recrystalizaron de mezclas de etanol-agua. Los rendimientos variaron del 48 al 90%.

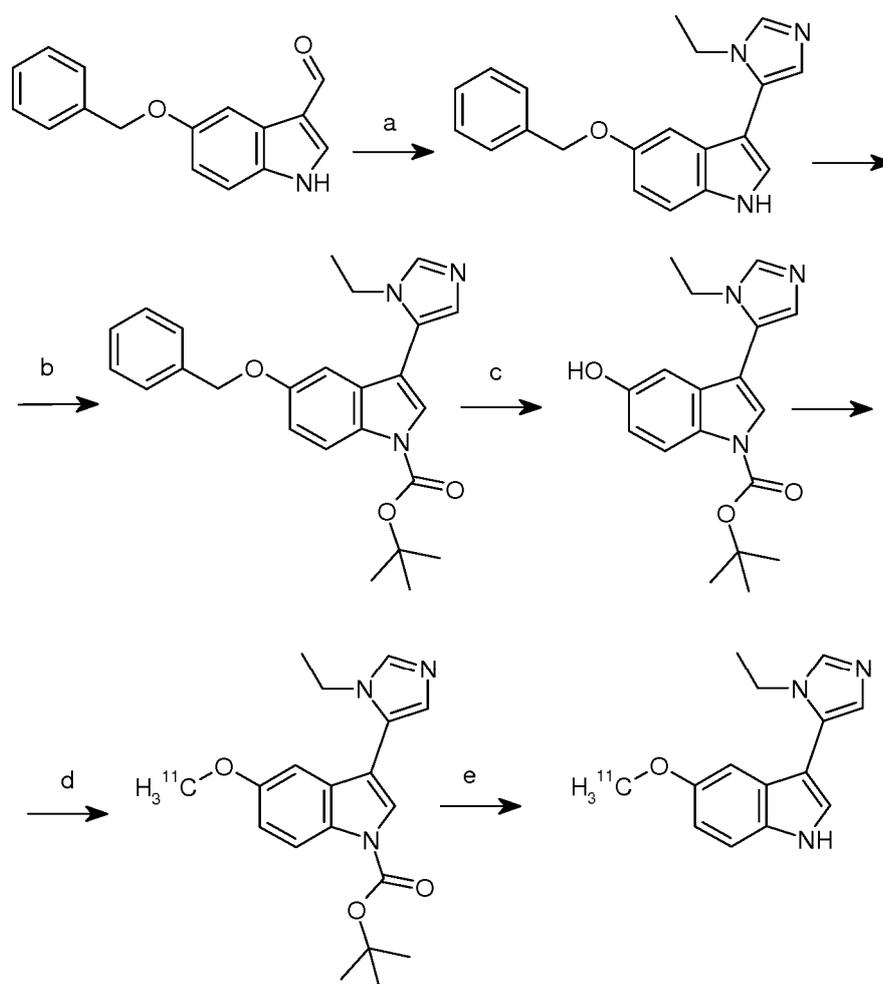
Procedimiento general 3 para la síntesis de 3-carboxaldehídos sustituidos con 1-alkilo

30 Un total de 10 mmol de un indol-carboxaldehído apropiado, 50 ml de tolueno, 36 ml de solución de NaOH al 30%, 1 mmol (322 mg) de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y 10,5 mmol de yoduro de alquilo (0,66 ml de yoduro de metilo, por ejemplo) se colocaron en un matraz tapado. La mezcla se agitó hasta que el sustrato desapareció en TLC (en promedio 12 h). Una vez completada la reacción, las fases se separaron, luego el extracto orgánico se lavó con 30 ml de H_2O seguido de 30 ml de salmuera, y se secó sobre MgSO_4 , y el tolueno se evaporó por rotación. Se añadieron metabisulfito de sodio (40 mmol) disuelto en 13 ml de agua y 15 ml de etanol al aceite obtenido. El aducto formado se filtró al vacío, se lavó con moderación con etanol frío y se transfirió a una solución de NaOH al 10% agitada vigorosamente (50 ml). El producto precipitado se extrajo con tres porciones de 25 ml de acetato de etilo, los extractos se lavaron con 25 ml de agua, seguido con 25 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó por rotación. El producto bruto se trituró dos veces con 5 ml de mezcla 2:1 de hexano:isopropanol, se filtró al vacío y se secó.

Procedimiento general 4 para radiosíntesis

La incorporación de átomos de ^{11}C en los compuestos de Fórmula (I) se puede lograr, por ejemplo, por reacción de un precursor adecuado que tenga un grupo hidroxilo fenólico y, si es necesario, un grupo protector como el terc-butoxicarbonilo (Boc), con un agente alquilante radiactivo como $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$, $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$, o $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OTf}$. La reacción se realiza en un disolvente inerte como dimetilformamida, en presencia de una base fuerte como NaOH , agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada hasta que se completa la reacción. En el caso del sustrato protegido, el grupo protector se elimina entonces; en el caso del grupo Boc, se requiere tratamiento con un ácido fuerte como el ácido clorhídrico o trifluoroacético.

El esquema 2 representa un ejemplo de vía sintética hacia el radioligando ^{11}C . Todas las reacciones mostradas se realizaron en productos químicos no radiactivos ("fríos") usando LC-MS para controlar la pureza de los intermedios obtenidos. Los espectros de RMN y MS de 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol preparados por esta secuencia de reacción son idénticos a los espectros del producto del Ejemplo 4 que se prepara mediante el procedimiento general 1.

 ^{11}C marcado Ejemplo 4

5 Esquema 2

Condiciones de reacción: a) EtNH₂, TOSMIC, K₂CO₃, MeOH (de acuerdo con el procedimiento general 1); b) Boc₂O, DMAP, THF; c) Pd/C, H₂, MeOH; d) $^{11}\text{CH}_3\text{I}$, NaOH, tolueno, H₂O, TBAB; e) HCl, MeOH.

10 Procedimiento experimental

Abreviaturas

AcOEt acetato de etilo

15

Boc terc-butoxicarbonilo

CNS sistema nervioso central

20 DMAP p-dimetilaminopiridina

DMF; *N,N*-dimetilformamida

DMSO dimetil sulfóxido

25

DMSO-*d*₆ dimetil sulfóxido perdeuterado

EDTA ácido etilendiaminotetraacético

ESI+ ionización por electropulverización en modo positivo

5 LC-MS cromatografía líquida seguida de espectroscopía de masa

MPO optimización multiparamétrica

PBS solución salina tamponada con fosfato

10 ppm partes por millón

TBAB bromuro de tetrabutilamonio

15 TLC cromatografía de capa fina

TPSA área de superficie polar topológica

TMS tetrametilsilano

20 TOSMIC isocianato de p-toluenosulfonilo

tosil p-toluenosulfonilo

25 **Síntesis química**

Todos los reactivos orgánicos se compraron de Sigma-Aldrich, Apollo Scientific Apollo Scientific Ltd o Combi-Blocks y se usaron sin purificación. Se adquirieron solventes y reactivos inorgánicos de Chempur. El progreso de la reacción se controló por TLC en gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ en placas de aluminio. La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200 mm; malla 70-230 ASTM). El análisis UPLC/MS se realizó en un espectrómetro Waters TQ.D combinado con UPLC Acquity H-Class con detector PDA eLambda. Se utilizó la columna cromatográfica Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1x100 mm, a 40 °C, flujo de 0,300 ml/min y volumen de inyección de 1,0 μL (las muestras se disolvieron en acetonitrilo de grado LC-MS, típicamente a una concentración de 0.1-1 mg/ml antes de la inyección). Todos los espectros de masa se registraron bajo ionización por electropulverización en modo positivo (ESI +) y los cromatogramas se registraron con detección UV en el rango de 190-300 nm. Las condiciones de gradiente utilizadas fueron: 80% de fase A (agua + 0,1% de ácido fórmico) y 20% de fase B (acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico) a 100% de fase B (acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico) a 3,0 minutos, mantenidas hasta 3,5 minutos, luego a las condiciones iniciales hasta 4,0 minutos y mantenidas durante 2,0 minutos adicionales. Tiempo total de análisis - 6,0 minutos.

40 Los espectros ¹H y ¹³C NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III HD 400 NMR. Todas las muestras fueron disueltas en DMSO-d₆ con TMS como estándar interno. Los datos espectrales de nuevos compuestos se refieren a sus bases libres.

45 **Ejemplo 1. 3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol**

El compuesto se sintetizó a partir de indol-3-carboxaldehído (3 mmol) y metilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CHCl₃, luego 19:1 CHCl₃: MeOH) (rendimiento del 91%).

50 LC-MS: m/z = 198,17; t_R = 0,77 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 11,48 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,46 (dt, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 3H), 3,66 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 32,09, 103,74, 111,77, 119,01, 119,58, 121,69, 123,96, 126,06, 126,15, 126,86, 136,03, 138,09.

55 **Ejemplo 2. 5-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol**

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y metilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con una mezcla 2:1 de hexano:alcohol isopropílico (55% de rendimiento).

60 LC-MS: m/z = 228,1; t_R = 0,74 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 11,34 - 11,29 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,81

(dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 31,96, 39,00, 55,26, 100,40, 103,66, 112,03, 112,51, 119,49, 124,51, 126,38, 126,50, 126,89, 131,07, 138,08, 153,90$.

Ejemplo 3. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1-metil-1H-indol

5

El compuesto se sintetizó a partir de 1-metilindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt, luego 49:1 AcOEt:MeOH) (rendimiento del 82%).

10 LC-MS: $m/z = 226,1$; $t_R = 0,42$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 7,78$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,23 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 16,30, 32,57, 39,02, 56,13, 89,44, 103,02, 110,07, 119,10, 119,74, 121,78, 125,39, 126,78, 127,21, 128,17, 136,50, 137,06$.

15 Ejemplo 4. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt, luego 19:1 AcOEt: MeOH) y trituración adicional con hexano:acetona 9:1 (rendimiento del 49%). LC-MS: $m/z = 242,16$; $t_R = 0,5-1,01$ min. ^1H NMR (500 MHz,

20 DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,30$ (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 153,87, 136,88, 131,05, 127,02, 126,85, 125,86, 124,71, 112,55, 112,02, 103,59, 100,14, 55,23, 39,42, 16,24$.

25 Ejemplo 5. 3-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y propilamina de acuerdo con el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt, luego 49:1 AcOEt:MeOH) (rendimiento del 77%).

30

LC-MS: $m/z = 256,22$; $t_R = 1,44$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,30 - 11,26$ (m, 1H), 7,74 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 0,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 172,06, 153,87, 137,59, 131,05, 127,09, 126,92, 124,70, 112,55, 111,99, 103,67,$

35 100,14, 55,23, 46,06, 23,51, 10,83.

Ejemplo 6. 3-(1-butil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y butilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CHCl_3 , luego 19:1 CHCl_3 :MeOH) (rendimiento del 40%).

LC-MS: $m/z = 270,15$; $t_R = 1,76$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,30 - 11,25$ (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,54 (p, 2H), 1,15 (h, 2H), 0,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 13,31, 19,12, 21,06, 32,23, 39,00, 44,15, 54,66, 55,22, 100,12, 103,63, 111,99, 112,17, 112,54, 124,74, 126,01, 126,91, 126,92, 127,01, 128,90, 131,03, 131,04, 137,53, 153,86, 172,01$.

Ejemplo 7. 3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol

50

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y ciclopropilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , CHCl_3 , luego 19:1 CHCl_3 :MeOH) (rendimiento del 40%).

55 LC-MS: $m/z = 254,09$; $t_R = 0,98$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,29 - 11,25$ (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 0,5$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 19,9, 1,8$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (tt, $J = 7,0, 4,1$ Hz, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 153,84, 136,95, 130,96, 128,21, 126,19, 126,06, 124,29, 112,44, 111,91, 104,08, 100,63, 55,26, 27,14, 25,49, 6,99$.

60 Ejemplo 8. 5-metoxi-3-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y alilamina según el procedimiento

general 1 y se purificó por cristalización (AcOEt) y trituración con mezcla 2:1 de hexano:isopropanol (rendimiento del 3%).

LC-MS: m/z = 254,09; t_R = 0,49-1,22 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ = 11,24 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,97 (ddt, J = 17,1, 10,2, 5,0 Hz, 1H), 5,13 (dq, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,89 (dq, J = 17,1, 1,7 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 5,0, 1,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ = 39,03, 40,03, 46,60, 55,26, 100,23, 103,37, 112,04, 112,53, 116,50, 124,51, 126,31, 126,73, 126,81, 131,02, 134,86, 137,61, 153,88.

10 Ejemplo 9. 6-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 6-bromoindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt, luego 19:1 CHCl_3 :MeOH) (rendimiento del 70%).

15 LC-MS: m/z = 289,95 y 291,88 (para ambos isótopos de bromo); t_R = 1,82 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ 11,57 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,8, 0,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,20 (t, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO, TMS, ppm) δ 137,21, 136,88, 127,41, 125,52, 125,10, 125,02, 122,46, 120,68, 114,38, 114,32, 104,18, 20 40,02, 39,49, 16,18.

Ejemplo 10. 4-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

25 El compuesto se sintetizó a partir de 4-bromoindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt, luego 19:1 CHCl_3 :MeOH) y trituración adicional con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 9%).

30 LC-MS: m/z = 289,95 y 291,88 (para ambos isótopos de bromo); t_R = 1,84 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ 11,78 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,72 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO, TMS, ppm) δ 137,19, 136,44, 129,72, 128,64, 125,47, 124,40, 123,46, 122,69, 112,48, 111,73, 103,29, 15,95.

35 Ejemplo 11. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-fluoroindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 24%).

40 LC-MS: m/z = 230,10; t_R = 1,47 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ 11,56 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 8,8, 4,7, 0,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ 158,30, 156,46, 137,11, 132,69, 127,22, 126,78, 126,17, 125,22, 112,94, 110,05, 104,14, 103,57, 16,19.

45 Ejemplo 12. 5-cloro-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-cloroindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 50%).

50 LC-MS: m/z = 246,09; t_R = 1,75 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ = 11,67 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,00 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,27 - 1,11 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ = 14,06, 16,19, 20,73, 38,99, 59,73, 103,65, 103,66, 113,41, 117,88, 121,71, 124,30, 124,90, 125,98, 127,45, 127,66, 134,48, 137,21.

55 Ejemplo 13. 5-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-bromoindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 45%).

60 LC-MS: m/z = 289,95 y 291,88 (para ambos isótopos de bromo); t_R = 1,87 min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) δ 11,78 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,83 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO, TMS, ppm) δ

137,24, 134,71, 128,38, 127,50, 125,84, 124,85, 124,24, 120,90, 113,88, 112,22, 103,54, 39,46, 16,21.

Ejemplo 14. 5-iodo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

5 El compuesto se sintetizó a partir de 5-yodoindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 42%).

LC-MS: m/z = 337,81; t_R = 2,16 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 11,64 (s, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 16,23, 79,17, 83,40, 83,42, 83,42, 103,14, 103,15, 114,32, 119,50, 124,88, 125,35, 127,07, 127,53, 129,26, 129,26, 129,67, 135,06, 137,23.

Ejemplo 15. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carbonitrilo

15 El compuesto se sintetizó a partir de 5-cianoindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 60%).

LC-MS: m/z = 237,10; t_R = 0,82 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 12,03 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 137,76, 137,51, 127,86, 126,62, 126,24, 124,55, 124,51, 124,32, 120,48, 113,16, 105,00, 101,83, 39,57, 16,12.

Ejemplo 16. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metil-1H-indol

25 El compuesto se sintetizó a partir de 5-metilindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 51%).

LC-MS: m/z = 225,97; t_R = 1,61 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 11,31 - 11,27 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,27 (dq, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 0,6 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 16,25, 21,23, 103,27, 111,47, 118,39, 119,50, 123,25, 124,15, 125,82, 126,76, 127,16, 128,11, 134,36, 136,87.

Ejemplo 17. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-ol

35 El compuesto se sintetizó por hidrogenación del Ejemplo 24 sobre paladio en carbono. El sustrato se disolvió en metanol en un reactor a presión, se añadió 10% en moles de Pd/C. El reactor fue sellado y presurizado a 7 bar con H₂. La finalización de la reacción se controló con LC-MS. Luego se filtró la mezcla a través de Celite que luego se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el sólido resultante se trituró en una mezcla 3:1:1 de hexano:isopropanol:acetona. Rendimiento: 65%.

LC-MS: m/z = 228,16; t_R = 0,45 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ 11,13 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ 151,26, 130,43, 127,31, 126,77, 124,47, 112,19, 112,01, 102,86, 102,55, 73,71, 39,40, 25,49, 16,27.

Ejemplo 18. 3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y bencilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt) (rendimiento del 37%).

LC-MS: m/z = 304,15; t_R = 1,86 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 11,21 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 6H), 7,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,99 (ddt, J = 7,5, 1,3, 0,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm) δ = 21,08, 39,01, 47,64, 55,18, 100,18, 103,36, 112,12, 112,53, 124,56, 126,33, 126,55, 126,77, 127,21, 127,29, 128,60, 130,97, 138,16, 138,21, 153,89.

Ejemplo 19. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-4-metoxi-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 4-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 46%).

LC-MS: m/z = 241,83; t_R = 1,34 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 -

7,01 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 5,7, 2,9$ Hz, 1H), 3,84 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 153,75, 138,39, 136,72, 128,02, 127,53, 125,20, 122,95, 117,08, 105,68, 103,09, 100,33, 55,46, 31,17, 16,30.

5 Ejemplo 20. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 7-metilindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 47%).

10 LC-MS: $m/z = 225,90$; $t_R = 1,85$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,40$ (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 3H), 4,00 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,50 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 1,27 - 1,14 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 16,22, 16,77, 16,78, 39,01, 40,01, 104,26, 116,43, 119,50, 119,75, 120,98, 122,12, 123,85, 125,87, 126,21, 127,17, 135,53, 136,93$.

15 Ejemplo 21. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-2-metil-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxi-2-metilindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt:MeOH 49:1) (rendimiento del 45%).

20 LC-MS: $m/z = 256,16$; $t_R = 1,22$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,16$ (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,78 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 153,70, 137,10, 135,91, 130,20, 128,79, 128,32, 125,19, 111,60, 110,42, 100,44, 99,56, 55,22, 39,30, 16,37, 11,90$.

25 Ejemplo 22. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de indol-3-carboxaldehído (5 mmol) y etilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH 19:1) (rendimiento del 89%).

30 LC-MS: $m/z = 211,70$; $t_R = 0,86$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,52$ (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,18 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 16,70, 40,32, 40,49, 104,28, 112,30, 119,33, 119,98, 120,05, 122,15, 124,63, 124,85, 126,27, 126,96, 127,60, 128,81, 136,54, 137,45$.

35 Ejemplo 23. 5-metoxi-3-[1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y 3-metoxipropilamina de acuerdo con el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con una mezcla 2:1 de dietil etenacetona (rendimiento del 45%).

40 LC-MS: $m/z = 286,08$; $t_R = 0,47-1,30$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,28$ (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,79 (p, $J = 7,3, 6,1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 153,87, 137,60, 131,04, 127,13, 126,89, 126,01, 124,68, 112,52, 112,00, 103,54, 100,17, 68,55, 57,77, 55,24, 41,65, 30,29$.

Ejemplo 24. 5-benciloxi-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

50 El compuesto se sintetizó a partir de 5-benciloxindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y etilamina de acuerdo con el procedimiento general 1, excepto por el hecho de que precipitó de la solución durante la reacción y la mezcla de reacción se filtró al vacío en lugar de extraerse. El sólido obtenido se lavó con 2x5 ml de MeOH frío (rendimiento del 85%).

55 LC-MS: $m/z = 318,01$; $t_R = 2,29$ min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,32 - 11,27$ (m, 1H), 7,75 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,96 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 16,20, 39,01, 69,62, 101,89, 103,64, 112,58, 112,68, 124,76, 125,82, 126,75, 126,76, 127,01, 127,48, 127,54, 128,30, 131,21, 136,88, 137,72, 152,82, 152,82$.

60 Ejemplo 25. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-fluoro-5-yodo-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 7-fluoro-5-yodoindol-3-carboxaldehído (1,1 mmol) y etilamina según el

procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 59%).

LC-MS: $m/z = 355,60$; $t_R = 2,11$ min. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 12,19$ (s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 10,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,97 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,19 (t, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 149,99, 148,00, 137,46, 132,51, 127,87, 126,40, 123,59, 123,50, 115,03, 104,23, 81,44, 39,48, 16,15$.

Ejemplo 26. 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carboxamida

10 El compuesto se sintetizó a partir de 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carbonitrilo, la hidrólisis del grupo nitrilo se realizó de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Agarwal et al.³⁵

Una suspensión de 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (3,4 mmol, 0,8 g) en 1 ml de MeOH y 5 ml de THF se agitó en un baño de sal de hielo durante 15 minutos hasta alcanzar 0°C. Se añadió peróxido de hidrógeno (solución al 30%, 5,4 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La agitación continuó durante 15 minutos y se añadió gota a gota hidróxido de sodio (solución al 20%, 5,4 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El producto se extrajo de la mezcla de reacción con cloroformo y se purificó por trituración con acetona. Rendimiento: 9%.

20 LC-MS: $m/z = 255,1$; $t_R = 0,5$ min. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 8,11$ (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,02 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 168,84, 137,59, 137,17, 127,69, 125,99, 125,90, 125,24, 125,20, 121,67, 119,09, 111,22, 105,05, 30,70, 16,20$.

25 Ejemplo 27. 3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-5-yodo-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-yodoindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y ciclopropilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 22%).

30 LC-MS: $m/z = 349,94$; $t_R = 2,14$ min. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,61$ (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,42 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 0,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 0,97 - 0,81 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 137,40, 134,97, 129,62, 128,55, 127,37, 127,28, 126,55, 124,93, 114,24, 103,63, 83,40, 27,03, 6,90$.

35 Ejemplo 28. 5-metoxi-3-[1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol-3-carboxaldehído (3 mmol) y 2-feniletilamina según el procedimiento general 1 y se purificó por trituración con mezcla hexano:isopropanol 2:1 (rendimiento del 61%).

40 LC-MS: $m/z = 318,21$; $t_R = 2,09$ min. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,32$ (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,01 (dt, $J = 7,0, 1,4$ Hz, 3H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 8,1, 6,7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) $\delta = 153,91, 138,08, 137,56, 131,08, 128,54, 128,35, 128,33, 128,26, 127,24, 126,97, 126,40, 125,86, 124,84, 112,59, 112,05, 103,59, 100,18, 55,27, 45,82, 36,23$.

45

Ejemplo 29. 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol

El compuesto se sintetizó a partir de indol-2-carboxaldehído (3 mmol) y metilamina según el procedimiento general 1 y se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , CHCl_3 :MeOH 49:1) (rendimiento del 10%).

50

LC-MS: $m/z = 198,04$; $t_R = 1,07$ min. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 11,34$ (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,54 (ddt, $J = 7,8, 1,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,10 (ddd, $J = 8,1, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,00 (ddd, $J = 7,9, 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , TMS, ppm) $\delta = 32,92, 39,00, 40,01, 98,99, 110,93, 119,28, 119,87, 121,58, 125,77, 127,57, 127,63, 128,42, 136,29, 139,92$.

55

Ejemplo 32. 3-(1H-imidazol-5-il)-1H-indol

El compuesto se sintetizó por hidrogenación de 3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol (Ejemplo 18) sobre paladio en carbono. El sustrato se disolvió en metanol en un reactor a presión, se añadió 10% en moles de Pd/C. El reactor fue sellado y presurizado a 7 bar con H_2 . La finalización de la reacción se controló con LC-MS. Luego se filtró la mezcla a través de Celite que luego se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el sólido resultante se trituró en una mezcla 3:1:1 de hexano:isopropanol:acetona. Rendimiento: 95%.

60

LC-MS: $m/z = 214,10$; $t_R = 0,5-0,7$ min.

Intermedios:

5

1-metil-1H-indol-3-carboxaldehído

El compuesto se sintetizó a partir de indol-3-carboxaldehído (10 g, 68,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 3 (rendimiento del 80%)

10

LC-MS: $m/z = 159,83$ $t_R = 2,09$

5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído

15 El compuesto se sintetizó a partir de 5-metoxiindol (170 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2, con la excepción de que se amplió proporcionalmente al 5-metoxiindol (rendimiento del 69%).

LC-MS: $m/z = 176,11$; $t_R = 2,20$ min.

20 **5-fluoro-1H-indol-3-carboxaldehído**

El compuesto se sintetizó a partir de 5-fluoroindol (22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2 (rendimiento del 70%)

25 LC-MS: $m/z = 163,78$; $t_R = 1,97$ min.

5-yodo-1H-indol-3-carboxaldehído

30 El compuesto se sintetizó a partir de 5-yodoindol (22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2 (rendimiento del 90%)

LC-MS: $m/z = 271,75$; $t_R = 2,62$ min.

5-metil-1H-indol-3-carboxaldehído

35

El compuesto se sintetizó a partir de 5-metilindol (22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2 (rendimiento del 88%)

LC-MS: $m/z = 160,05$; $t_R = 2,15$ min.

40

5-yodo-7-fluoro-1H-indol-3-carboxaldehído

El compuesto se sintetizó a partir de 5-yodo-7-fluoroindol (1,88 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2, con la excepción de que se redujo proporcionalmente a 5-yodo-7-fluoroindol (rendimiento del 75%).

45

LC-MS: $m/z = 289,82$; $t_R = 2,88$ min.

4-bromo-1H-indol-3-carboxaldehído

50 El compuesto se sintetizó a partir de 4-bromoindol (22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2 (rendimiento del 53%)

LC-MS: $m/z = 223,97$ y $226,03$; $t_R = 2,49$ min.

55 **5-ciano-1H-indol-3-carboxaldehído**

El compuesto se sintetizó a partir de 5-cianoindol (22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2 con una excepción: no se añadió solución de NaOH después de inactivar el aducto de Vilsmeier con agua para evitar la hidrólisis de nitrilo (rendimiento del 84%).

60

LC-MS: $m/z = 170,9$; $t_R = 1,66$ min.

5-cloro-1H-indol-3-carboxaldehído

El compuesto se sintetizó a partir de 5-cloroindol (22 mmol) de acuerdo con el procedimiento general 2 (rendimiento del 48%)

5

LC-MS: m/z = 179,71; t_R = 2,37 min.

Cultivo celular

- 10 Células HEK293 que expresan de manera estable los receptores 5-HT_{1A}R, 5-HT₆ y 5-HT_{7b}R de serotonina humana (obtenidos con Lipofectamine 2000, Invitrogen), o células CHO-K1 con plásmido que contiene la secuencia que codifica el receptor 5-HT_{2a} de serotonina humana (Perkin Elmer) se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ y se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco que contenía suero bovino fetal dializado al 10% y 500 µg/ml de sulfato G418. Para las preparaciones de membrana, las células se subcultivaron en matraces de cultivo celular de 150 cm², se cultivaron hasta un 90% de confluencia, se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada a 37°C y se sedimentaron por centrifugación (200 g) en PBS que contenía EDTA 0,1 mM y Ditiotretitol 1 mM, y almacenado a -80°C.

Ensayos de unión a radioligandos 5-HT_{1A}5-HT_{2A}5-HT₆5-HT₇

20

Los sedimentos celulares se descongelaron y homogeneizaron en 10 volúmenes de tampón de ensayo usando un homogeneizador de tejidos Ultra Turrax y se centrifugaron dos veces a 35.000 g durante 15 minutos a 4°C, con incubación durante 15 minutos a 37°C entre las rondas de centrifugación. La composición de los tampones y el procedimiento experimental de todos los ensayos se resumen en la Tabla 1. Cada compuesto se probó por triplicado a 7-8 concentraciones (10⁻¹¹-10⁻⁴ M). Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff³⁶, y los resultados se expresaron como las medias de al menos dos experimentos independientes.

25

Tabla 1. Detalles experimentales de ensayos de afinidad de unión al receptor 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, y 5-HT₇. Los procedimientos experimentales completos están disponibles en la literatura a la que se hace referencia en la última fila.

30

	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₆	5-HT ₇
Fuente	Recombinante humano (células HEK293)	Recombinante humano (células CHO-K1)	Recombinante humano (células HEK293)	Recombinante humano (células HEK293)
Radioligando	[³ H]-8-OH-DPAT	[³ H]-Ketanserin	[³ H]-LSD	[³ H]-5-CT
Radioligando K _d (nM)	2,5	1	1,9	0,8
No específico	5-HT (10 µM)	Mianserin (20 µM)	Metiotepin y (10 µM)	5-HT (10 µM)
incubación	60 min/RT	60 min/27°C	60 min/37°C	60 min/37°C
Referencia compuesto	Bupiriona (K _i : 22 nM)	Olanzapina (K _i : 4 nM)	Olanzapina (K _i : 7 nM)	Clozapina (K _i : 30 nM)
Bibliografía	37	38	37	37

α₁, α₂ CB₁, D₃, H₁, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}. Ensayos de unión a radioligando 5-HT_{5A}

Los detalles experimentales: fuente del receptor, radioligando, concentración del radioligando, constante de unión del radioligando (K_d), tiempo de incubación, el compuesto de referencia y una referencia al procedimiento experimental completo de todos los ensayos se resumen en la Tabla 2. En todos los experimentos, un radioligando específico que exhibe alta afinidad por un receptor dado fue desplazado por el compuesto probado.

5

Tabla 2. Detalles experimentales de ensayos de afinidad de unión a receptores α_1 , α_2C , CB₁, D₃, H₁, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{5A} (realizados en Eurofins Cerep, <http://www.cerep.fr/>). Los procedimientos experimentales completos están disponibles en la literatura a la que se hace referencia en la última fila.

	α_1	α_2C	CB ₁	D ₃	H ₁	5-HT _{1B}	5-HT _{2B}	5-HT _{5A}
Fuente	Córtex cerebral de rata	Recombinante humano (células CHO)	Recombinante humano (células CHO)	Recombinante humano (células CHO)	Recombinante humano (células HEK293)	Córtex cerebral de rata	Recombinante humano (células CHO)	Recombinante humano (células HEK293)
Radioligando	[³ H]-prazosin	[³ H]-RX 821002	[³ H]-CP 55940	[³ H]-metilspiperona	[³ H]-pirilamina	[¹²⁵ I]-CYP (+ 30 μ M isoproterenol)	[¹²⁵ I]-(\pm DOI)	[³ H]-LSD
Radioligando K_d (nM)	0,09	0,95	3,5	0,085	1,7	0,16	0,2	1,5
No específico	Prazosin 0,5 μ M	(-)epinefrina (100 μ M)	WIN 55212-2 (10 μ M)	(+)butaclamol (10 μ M)	Pirilamina (1 μ M)	Serotonina (10 μ M)	(\pm DOI) (1 μ M)	Serotonina (100 μ M)
Incubación	60 min/RT	60 min/RT	120 min/37°C	60 min/RT	60 min/RT	120 min/37°C	60 min/RT	120 min/37°C
Compuesto de referencia	Prazosin (IC ₅₀ : 0.182 nM)	Yohimbine (IC ₅₀ : 1,9 nM)	CP 55940 (IC ₅₀ : 0,58 nM)	(+) butaclamol (IC ₅₀ : 1,4 nM)	Pirilamina (IC ₅₀ : 2,2 nM)	Serotonina (IC ₅₀ : 10 nM)	(\pm DOI) (IC ₅₀ : 5 nM)	Serotonina (IC ₅₀ : 120 nM)
Bibliografía	39	40	41	42	43	44	45	46

10

Ensayos funcionales

Se evaluaron las propiedades funcionales de los compuestos en las células HEK293 que sobreexpresan 5-HT₇R para estudiar su capacidad de aumentar la producción de AMPc para los compuestos estudiados. Cada compuesto se probó a 8 concentraciones en el rango de 10^{-11} - 10^{-4} M. Las células (preparadas con el uso de Lipofectamine 2000) se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ y se cultivaron en DMEM que contenía 10% dializado (FBA) y 500 μ g/ml de sulfato G418. Para los experimentos funcionales, las células se subcultivaron en platos de 25 cm² de diámetro, se cultivaron hasta un 90% de confluencia, se lavaron dos veces con PBS precalentado a 37°C y se centrifugaron durante 5 min (160 \times g₀). Se aspiró el sobrenadante, se resuspendió el sedimento celular en tampón de estimulación (1 \times HBSS, HEPES 5 mM, IBMX 0,5 mM y BSA al 0,1%). El cAMP total se midió usando el kit de detección de cAMP LANCE (PerkinElmer), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la cuantificación del nivel de cAMP, las células (5 μ l) se incubaron con compuestos (5 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente en una placa de microtitulación blanca opaca de 384 pocillos. Después de la incubación, se agregaron 10 μ l de solución de trabajo (5 μ l Eu-cAMP y 5 μ l ULight-anti-cAMP) para detener la reacción e inducir la lisis celular. La placa de ensayo se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, y un Infinite M1000 Pro (Tecan, Mannedorf, Suiza) detectó la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) utilizando la configuración del instrumento del manual del kit de detección LANCE cAMP.

30 Cálculos de parámetros fisicoquímicos.

El parámetro CNS MPO se calculó de acuerdo con Wager et al.⁴⁶ Los parámetros fisicoquímicos: TPSA, logP, logD, se calcularon utilizando el software Chem Axon Instant JChem. Estos resultados se resumen en la Tabla 3 como complemento de los resultados bioquímicos.

5 Tabla 3. Características bioquímicas y fisicoquímicas de los compuestos de la invención.

N.º de ejemplo	<i>pK_i</i>		5-HT ₇ EC ₅₀ [nM]	CNS MPO
	5-HT _{1A} R	5-HT ₇ R		
1	5,35	6,41	SD	3,44
2	6,07	7,26	150	3,96
3	4,97	5,25	SD	4,38
4	6,18	7,52	60	4,97
5	5,68	7,19	SD	5,28
6	6,18	6,49	SD	5,28
7	5,89	5,48	SD	5,30
8	6,27	6,87	SD	5,30
9	4,36	4,97	SD	4,99
10	4,34	5,64	SD	5,00
11	5,63	6,52	SD	4,57
12	5,04	7,38	149	4,90
13	5,91	7,70	154	4,99
14	5,98	8,22	19	4,99
15	3,98	5,6	SD	5,41
16	5,67	7,36	45	4,22
17	6,54	7,41	22	4,26
18	4,4	4,62	SD	5,30
19	5,13	6,91	SD	5,01
20	SD	5,05	SD	4,49
21	SD	4,7	SD	5,28
22	4,59	6,27	SD	4,22
23	4,91	5,67	SD	4,77
24	4,46	5,43	SD	5,28
25	6,17	7,44	SD	4,98

26	6,91	8,30	SD	3,00
27	5,57	6,23	SD	3,00
28	5,53	5,96	SD	5,28
29	4,49	4,04	SD	3,27
32	5,17	5,92	SD	2,26

Los compuestos de la invención exhiben una selectividad muy alta hacia el receptor de serotonina 5-HT₇ sobre los otros blancos relacionados con el SNC, con la excepción de 5-HT_{2B}, hacia el cual son moderadamente selectivos.

5

Dos componentes, ejemplos 4 y 14 fueron seleccionados para detección adicional del blanco en el SNC (a dos concentraciones, 10⁻⁶ y 10⁻⁸ M) para chequear su selectividad sobre los receptores α₁, α_{2C}, CB₁, D₃, H₁, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{5A}. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

10 Tabla 4. Panel de farmacología CNS para los compuestos seleccionados (Ejemplo 4 y Ejemplo 14).

Ej. N.º	Concentración [M]	% de inhibición del compuesto de referencia en el receptor dado							
		α ₁	α _{2C}	CB ₁	D ₃	H ₁	5-HT _{1B}	5-HT _{2B}	5-HT _{5A}
4	10 ⁻⁶	5	9	8	8	6	24	93	9
	10 ⁻⁸	SD	SD	SD	SD	SD	SD	6	SD
14	10 ⁻⁶	SD	SD	SD	SD	SD	40	87	7
	10 ⁻⁸	SD	SD	SD	SD	SD	SD	7	SD

SD = sin determinar

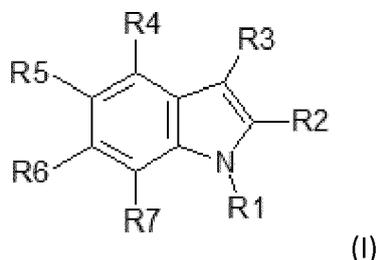
Bibliografía

- [1] Aghajanian, G. K.; Sanders-Bush, E. in *Neuropsychopharmacology - The fifth generation of progress*; Davis, K. L., Charney, D., Coyle, J. T., Nemeroff, C., Eds.; Lippincott, Williams&Wilkins: New York, 2002,
- 5 [2] Ruat, M.; Traiffort, E.; Leurs, R.; Tardivel-Lacombe, J.; Diaz, J.; Arrang, J. M.; Schwartz, J. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 8547-8551,
- [3] Lovenberg, T. W.; Baron, B. M.; Delecea, L.; Miller, J. D.; Prosser, R. A.; Rea, M. A.; Foye, P. E.; Racke, M.; Slone,
- 10 A. L.; Siegel, B. W. *Neuron*. **1993**, *11*, 449-458,
- [4] Bard, J. A.; Zgombick, J.; Adham, N.; Vaysse, P.; Branchek, T. A.; Weinshank, R. L. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 23422-23426,
- 15 [5] Hedlund, P. B.; Sutcliffe, J. G. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 481-486,
- [6] Naumenko, V. S.; Popova, N. K.; Lacivita, E.; Leopoldo, M.; Ponimaskin, E. G. *CNS Neurosci Ther.* **2004**, *20*, 582-90,
- 20 [7] Roberts, A. J.; Krucker, T.; Levy, C.L.; Slanina, K. A.; Sutcliffe, J. G.; Hedlund, P. B. *Eur. J. Neurosci.* **2004**, *19*, 1913-1922,
- [8] Gasbarri, A.; Cifariello, A.; Pompili, A.; Meneses, A. *Behav. Brain Res.* **2008**, *195*, 164-170,
- 25 [9] Eriksson, T. M.; Golkar, A.; Ekström, J. C.; Svenningsson, P.; Ögren, S. O. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *596*, 107-110,
- [10] Sarkisyan, G.; Hedlund, P.B. *Behav. Brain Res.* **2009**, *202*, 26-31,
- [11] Meneses, A.; Perez-Garcia, G.; Liy-Salmeron, G.; Flores-Galvez, D.; Castillo, C.; Castillo, E. *Behav. Brain Res.*
- 30 **2008**, *195*, 112-119,
- [12] Hedlund, P. B.; Sutcliffe, J. G. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 481-486,
- [13] Matthys, A.; Haegeman, G.; Van Craenenbroeck, K.; Vanhoenacker, P. *Mol. Neurobiol.* **2011**, *43*, 228-253,
- 35 [14] Di Pilato, P.; Niso, M.; Adriani, W.; Romano, E.; Travaglini, D.; Berardi, F.; Colabufo, N. A.; Perrone, R.; Laviola, G.; Lacivita, E.; Leopoldo, M. *Rev. Neurosci.* **2014**, *25*, 401-415,
- [15] Bento, A. P.; Gaulton, A.; Hersey, A.; Bellis, L. J.; Chambers, J.; Davies, M.; Kruger, M. A.; Light, Y.; Mak, L.;
- 40 McGlinchey, S.; Nowotka, M.; Papadatos, G.; Santos, R.; Overington, J. P. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*, 1083-1090,
- [16] Sleight, A. J.; Carolo, C.; Petit, N.; Zwingelstein, C.; Bourson, A. *Mol Pharm.* **1995**, *47*, 99- 103,
- [17] Mnie-Filali, O.; Lambas-Senas, L.; Zimmer, L.; Haddjeri, N. *Drug News Perspect.* **2007**, *20*, 613-618,
- 45 [18] Hagan, J.J.; Price, G.W.; Jeffrey, P.; Deeks, N.J.; Stean, T.; Piper, D.; Smith, M.I.; Upton, N.; Medhurst, A. D.; Middlemiss, D. N.; Riley, G.J.; Lovell, P.J.; Bromidge, S.M.; Thomas, D. R. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 539-548,
- [19] Shapiro, D. A.; Renock, S.; Arrington, E.; Chiodo, L. A.; Liu, L. X.; Sibley, D. R.; Roth, B.L.; Mailman, R.
- 50 *Neuropsychopharmacology.* **2003**, *28*, 1400-1411,
- [20] Brenchat, A.; Romero, L.; Garcia, M.; Pujol, M.; Burgueho, J.; Torrens, A.; Hamon, M.; Baeyens, J. M.; Buschmann, H.; Zamanillo, D. *Pain*, **2009**, *141*, 239-247,
- 55 [21] Thomson, C. G.; Beer, M.S.; Curtis, N.R.; Diggle, H. J.; Handford, E.; Kulagowski, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 677-680,
- [22] Leopoldo, M.; Lacivita, E.; Contino, M.; Colabufo, N. A.; Berardi, F.; Perrone, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4214-4221,
- 60 [23] Leopoldo, M.; Berardi, F.; Colabufo, N. A.; Contino, M.; Lacivita, E.; Niso, M.; Perrone, R.; Tortorella, V. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6616-6624.

- [24] Leopoldo, M.; Lacivita, E.; De Giorgio, P.; Fracasso, C.; Guzzetti, S.; Caccia, S.; Contino, M.; Colabufo, N. A.; Berardi, F.; Perrone, R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5813-5822,
- 5 [25] Hedlund, P. B.; Leopoldo, M.; Caccia, S.; Sarkisyan, G.; Fracasso, C.; Martelli, G.; Lacivita, E.; Berardi, F.; Perrone, R. *Neurosci Lett.* **2010**, *481*, 12-16,
- [26] Powell, S. L.; Goedecke, T.; Nicolic, D.; Chen, S. N.; Ahn, S.; Dietz, B.; Farnsworth, N.R.; Van Breemen, R. B.; Lankin, D. C.; Pauli, G. F.; Bolton, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 11718- 11726,
- 10 [27] Bosker, F. J.; Folgering, J. H.; Gladkevich, A. V.; Schmidt, A.; Van Der Hart, M. C.; Sprouse, J.; den Boer, J. A.; Westerink, B. H.; Cremers, T. I.J. *Neurochem.* **2009**, *108*, 1126-1135,
- [28] Tiwari, A. K.; Yui, J.; Pooja; Aggarwal, S.; Yamasaki, T.; Xie, L.; Chadh, N.; Zhang, Y.; Fujinaga, M.; Shimoda, Y.; Kumata, K.; Mishra, A. K.; Ogawaac, M.; Zhang, M-R. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 19752- 19759,
- 15 [29] Canese, R.; Zoratto, F.; Altabella, L.; Porcari, P.; Mercurio, L.; de Pasquale, F.; Butti, E.; Martino, G.; Lacivita, E.; Leopoldo, M.; Laviola, G.; Adriani, W. *Psychopharmacology (Berl)*, **2015**, *232*, 75-89,
- [30] De Filippis, B.; Chiodi, V.; Adriani, W.; Lacivita, E.; Mallozzi, C.; Leopoldo, M.; Domenici, M. R.; Fuso, A.; Laviola G. *Front. Behav. Neurosci.*, **2015**, *9*:86,
- 20 [31] D. Costa, L.; Spatuzza, M.; D'Antoni, S.; Bonaccorso, C. M.; Trovato, C.; Musumeci, S. A.; Leopoldo, M.; Lacivita, E.; Catania, M. V.; Ciranna, L. *Biol. Psychiatry*, **2012**, *72*, 924-933,
- 25 [32] Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13* (2), 291-296,
- [33] Clark, T. *Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *3* (1), 1-8,
- 30 [34] Wilcken, R.; Zimmermann, M. O.; Lange, A.; Joerger, A. C.; Boeckler, F. M. *J. Med. Chem* **2013**, *56* (4), 1363-1388,
- [35] Agarwal, A.; Jalluri, R. K.; DeWitt Blanton Jr., C.; Taylor, W. *Synthetic Communications* **2006**, *23*, 1101-1110,
- 35 [36] Cheng Y.; Prusoff W. *Biochem. Pharmacol.*, **1973**, *22*, 3099-3108,
- [37] Zajdel P, Kurczab R, Grychowska K, Satata G, Pawtowski M, Bojarski AJ. *Eur J Med Chem.* **2012**, *56*, 348-60,
- [38] Deau E.; Robin E.; Voinea R.; Percina N; Satata G.; Finaru A.-L.; Chartier A.; Tamagnan G.; Alagille D.; Bojarski A.J.; Morisset-Lopez S.; Suzenet F.; Guillaumet G. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8066-8096,
- 40 [39] Greengrass, P.; Bremner, R. *Eur. J. Pharmacol.* **1979**, *55*, 323-326,
- [40] Devedjian, J. C; Esclapez, F.; Denis-Pouxviel, C.; Paris, H. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *252*, 43-49,
- 45 [41] Rinaldi-Carmona, M.; Calandra, B.; Shire, D.; Bouaboula, M.; Oustric, D.; Barth, F.; Casellas, P.; Ferrara, P.; Le Fur, G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *278*, 871-878,
- [42] Mackenzie, R. G.; VanLeeuwen, D.; Pugsley, T. A.; Shih, Y. H.; Demattos, S.; Tang, L.; Todd, R. D.; O'Malley, K. L. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *266*, 79-85,
- 50 [43] Smit, M. J.; Timmerman, H.; Hijzelendoorn, J. C.; Fukui, H.; Leurs, R. *Brit. J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 1071-1080,
- [44] Hoyer, D.; Engel, G.; Kalkman, H. O. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *118*, 1-12,
- 55 [45] Choi, D. S.; Birraux, G.; Launay, J. M.; Maroteaux, L. *FEBS Lett.* **1994**, *352*, 393-399,
- [46] Rees, S.; den Daas, I.; Foord, S.; Goodson, S.; Bull, D.; Kilpatrick, G.; Lee, M. *FEBS Lett.* **1994**, *355*, 242-246,
- 60 [47] Wager, T. T.; Hou X.; Verhoest P., R.; Villalobos A., *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 435-449.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de indol sustituido de Fórmula (I),



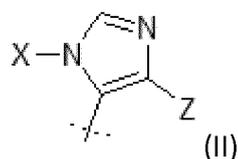
5

donde:

R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

- 10 **R3** representa el imidazol-5-ilo sustituido de Fórmula (II)



donde:

- 15 **X** representa hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueno, C₁-C₄ alcoxi, metoxi-C₁-C₄ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, o C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₄ alquilo; y

Z representa hidrógeno;

R4 representa hidrógeno, bromo o metoxi;

R5 representa hidrógeno, halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, ciano o amido;

- 20 **R6** representa hidrógeno o bromo;

R7 representa hidrógeno, flúor o metilo;

donde el halógeno es seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo;

o sus estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, tautómeros, solvatos, incluidos los hidratos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

- 25 para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del síndrome de Rett, síndrome de X Frágil, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos intestinales, dolor, esquizofrenia, procesos inflamatorios en el SNC, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.

- 30 2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

R1 representa hidrógeno;

R2 representa hidrógeno;

R3 representa el imidazol-5-ilo sustituido de Fórmula (II) como definido en la reivindicación 1, donde:

- 35 **X** representa hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueno, C₁-C₄ alcoxi, metoxi-C₁-C₄ alquilo, C₆-C₁₀ arilo, o C₆-C₁₀ arilo-C₁-C₄ alquilo; y

Z representa hidrógeno;

R4 representa hidrógeno, bromo o metoxi;

R5 representa hidrógeno, halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, ciano o amido;

- 40 **R6** representa hidrógeno o bromo;

R7 representa hidrógeno, flúor o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, seleccionado de los siguientes compuestos:

- 45 3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 5-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1-metil-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 3-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;

- 3-(1-butil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 5-metoxi-3-[1-(prop-2-en-1-il)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol;
 4-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 5 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-1H-indol;
 5-cloro-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 5-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 5-yodo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carbonitrilo;
 10 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metil-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-ol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-4-metoxi-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-metil-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 15 5-metoxi-3-[1-(3-metoxipropil)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol;
 5-benciloxi-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-fluoro-5-yodo-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 3-(1-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)-5-yodo-1H-indol;
 20 5-metoxi-3-[1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-5-il]-1H-indol;

 3-(1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 **4.** El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, seleccionado de los siguientes compuestos:
 5-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metoxi-1H-indol;
 5-metoxi-3-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 30 5-cloro-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 5-bromo-3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-yodo-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-5-metil-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-ol;
 35 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-7-fluoro-5-yodo-1H-indol;
 3-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más
 40 compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un componente activo, y uno o más excipientes farmacéuticos, para usar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado de Síndrome de Rett, síndrome de X Frágil, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos intestinales, dolor, esquizofrenia, procesos inflamatorios en el SNC, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno autista y otros trastornos neuropsiquiátricos.
- 45 **6.** La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 5, para ser administrada por vía oral, parenteral, por inhalación, transdérmica o transmucosa.
- 7.** La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que comprende
 50 componentes activos adicionales de 5-HT₇- seleccionados del grupo que comprende aripiprazol, amisulprida, clorpromazina, clozapina, risperidona, ziprasidona, fluoxetina, 5-CT, 5-metoxitriptamina, 8-OH-DPAT, aripiprazol, AS-19, E-55888, MSD-5a, LP-12, LP-44, LP-211, RA-7 y *N^ω* metilserotonina.