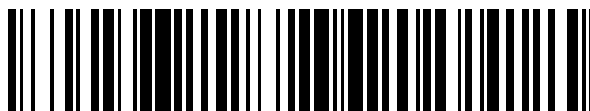


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 602**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 235/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/032552**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13148365**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13768915 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2830608**

54 Título: **Derivados de fenil-urea y de fenil-carbamato como inhibidores de la agregación de proteínas**

30 Prioridad:

28.03.2012 US 201261616771 P

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

23.06.2020

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

WRASIDLO, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 768 602 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 fenil-urea y de fenil-carbamato como inhibidores de la agregación de proteínas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a ciertos derivados de fenil-urea y fenil-carbamato, a composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a los derivados y composiciones para su uso en métodos para prevenir, revertir, ralentizar o inhibir la agregación de proteínas y a métodos de tratamiento de enfermedades asociadas a la agregación de proteínas, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy y atrofia multisistémica.

Técnica antecedente

15 Los trastornos neurodegenerativos del envejecimiento de la población, tales como enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EA) y demencia fronto-temporal (DFT), afectan a más de 20 millones de personas en Estados Unidos y la Unión Europea solo y están entre las causas principales de muerte en ancianos. Una característica común entre estos trastornos neurológicos es la acumulación crónica de proteínas en agregados neurotóxicos. Cada enfermedad se caracteriza por las poblaciones neuronales específicas que se ven afectadas, los agregados proteicos particulares que están implicados y las características clínicas que son el resultado de la degeneración neuronal.

Los estudios sugieren que las etapas iniciales de la agregación de proteínas implican mutación o modificación postraducciona (por ejemplo, nitrosilación, oxidación) de la proteína diana, que luego adopta una conformación anormal que facilita interacciones con proteínas mal plegadas de manera similar. A continuación, las proteínas anormales se agregan para formar dímeros, trímeros y multímeros de orden superior, también denominados "oligómeros solubles" que puede interrumpir la función sináptica. Adicionalmente, a continuación, los agregados pueden anclarse en la membrana celular y formar oligómeros globulares (que a su vez pueden formar poros en la membrana) y/o protofibrillas o fibrillas. Estas fibrillas insolubles más gruesas pueden funcionar como reservorios de los oligómeros bioactivos.

Las proteínas particulares implicadas en estas enfermedades neurodegenerativas varían en identidad y fuente. Por ejemplo, en la EA, los agregados neurotóxicos están compuestos por la proteína secretada beta-amiloide (A β). En la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI), la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), la demencia por EP (DEP) y la atrofia multisistémica (AMS), los agregados neurotóxicos están compuestos por α -sinucleína (SYN), que es una proteína sináptica que es intracelular en condiciones normales. En la FTD y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), los agregados neurotóxicos se originan a partir de otras proteínas intracelulares, tales como tau, TDP-43 o SOD1. Para ciertas enfermedades, tal como EA, SYN se agrega con la proteína principal. Por lo tanto, los compuestos que interfieren con la agregación de SYN pueden afectar a las patologías neurodegenerativas de diversas etiologías.

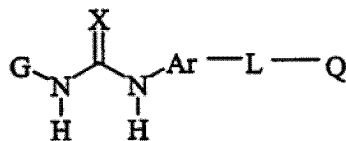
40 Dos mecanismos implicados en estos procesos neurodegenerativos. En el primero, las proteínas agregadas y/o mal plegadas se anclan a las diversas estructuras de la membrana celular. La unión de las moléculas mal plegadas o agregadas a la membrana plasmática o las membranas de los orgánulos (por ejemplo, mitocondrias o lisosomas) puede interferir en la transcripción de proteínas, la autofagia, la función mitocondrial y la formación de poros. A modo de ejemplo, la SIN neurotóxica se agrega e interacciona con los lípidos de las membranas celulares, por una porción específica de la región c-terminal de la proteína sinucleína. Los compuestos que se unen a esta región pueden inhibir las interacciones proteína-proteína o proteína-lípido y, por lo tanto, pueden usarse para bloquear la oligomerización neurotóxica de SYN y la interacción de la membrana. En el segundo proceso, la proteína agregada se libera de la subunidad anclada y se propaga a las células adyacentes. Esta propagación de célula a célula de los agregados de proteínas tóxicas puede ser la base de la progresión anatómica de la neurodegeneración y el empeoramiento de los síntomas. Los fármacos de molécula pequeña que interactúan con las proteínas objetivo pueden limitar la liberación y/o propagación y, por lo tanto, reducir los efectos neurotóxicos de las proteínas agregadas. Tales compuestos pueden, por lo tanto, proporcionar nuevas terapias para la EA, EP, ECL, ASP y afecciones neurodegenerativas relacionadas.

55 Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de la agregación proteica con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha descubierto que ciertos derivados de fenil-urea y carbamato en el contexto de la presente invención tienen actividad moduladora de la agregación de proteínas.

60 El documento WO 01/36403 A1 (Boehringer Ingelheim - 25 mayo 2001) describe derivados de urea de la siguiente fórmula, que supuestamente inhiben la liberación de citocinas inflamatorias y son útiles como agentes antiinflamatorios.

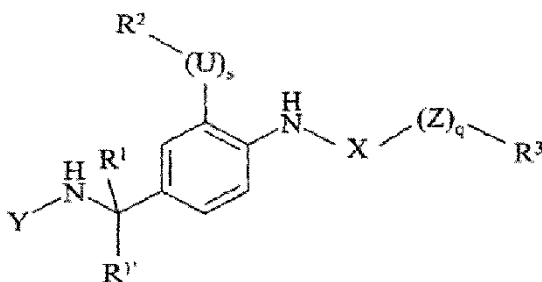
El documento EP 1402888 A1 (Jerini AG - 31 marzo 2004) describe el uso de compuestos carbocíclicos, que supuestamente son útiles como inhibidores de la rotamasa.

65 El documento WO 2004/080950 A1 (H Lundbeck A/S - 23 septiembre 2004) describe derivados de anilina de la siguiente



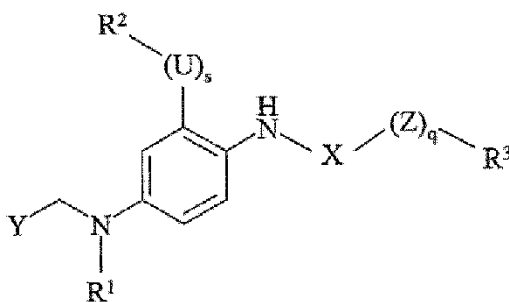
fórmula, que supuestamente son útiles como abridores de los canales de potasio de la familia KCNQ.

5



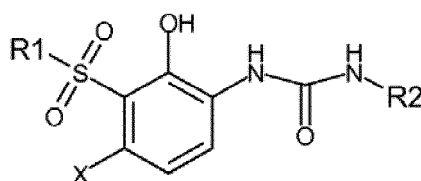
El documento WO 2004/082677 A1 (H Lundbeck A/S - 30 septiembre 2004) describe derivados de p-diaminobenceno sustituidos de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles como abridores de los canales de potasio de la familia KCNQ.

10



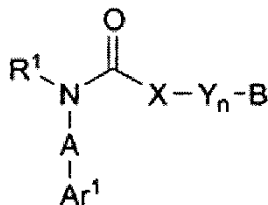
El documento WO 2007/124423 A1 (Smithkline Beecham - 01 de noviembre de 2007) describe compuestos de difenilurea sustituidos con sulfonamida de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles como antagonistas del receptor de interleucina-8.

15



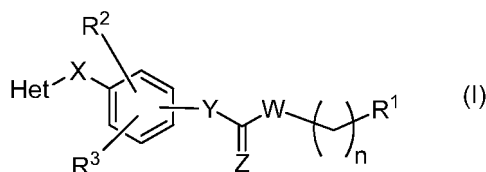
El documento WO 2010/036316 A1 (Feng - 01 abril de 2010) describe compuestos de urea y carbamato de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles como inhibidores de la quinasa.

20



25 **Sumario de la invención**

Un primer aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I:



en la que:

- 5 Het es un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heteroarilo no está sustituido or está sustituido con uno o más sustituyentes R^a;
 en el que cada R^a es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi -C₁₋₄;
 X es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂O-;
 10 uno de W e Y es NH y el otro es O o NH;
 Z es O o S;
 R¹ es -NR^bR^c; guanidino; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heteroarilo no está sustituido or está sustituido con uno o más sustituyentes R^d; o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros, en el que al menos un átomo del anillo es un N, y dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R^e;
 15 en el que R^b y R^c son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄;
 cada R^d es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi -C₁₋₄; y
 cada R^e es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄ o -CO₂alquilo C₁₋₄;
 20 n es 2;
 R² está ausente o es hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi; y
 R³ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalcoxi C₃₋₈, en el que dicho cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄,
 25 haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi -C₁₋₄;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, Het es 1H-indolilo, 1H-bencimidazolilo, 5H-pirrolo[2,3-b]pirazinilo o 1H-imidazo[4,5-b]pirazinilo.

30 En una realización, W es O e Y es NH.

En una realización, W es NH e Y es O.

En una realización, W e Y son ambos NH.

35

En una realización, Z es O.

En una realización, R¹ es: amino, metilamino, dimetilamino, o guanidino; o un pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo o tetrazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d; o un pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxo-tiomorfolinilo o dioxo-tiomorfolinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^e.

40

En una realización, R¹ es: amino o guanidino; o un pirrolilo, imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄.

45

En una realización, R² está ausente o es OH.

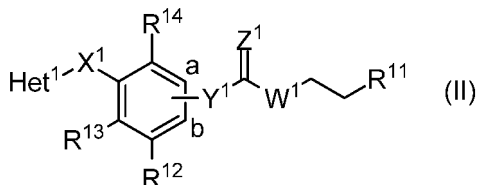
En una realización, R³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

50

En una realización, R³ es etilo, propilo, isopropilo, butilo, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula II:

55



en la que:

- 5 Het¹ es heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N;
 X¹ es -(CH₂)₁₋₂- o -CH₂O-;
 uno de W¹ e Y¹ es NH y el otro es O o NH;
 Y¹ está unido al fenilo en la posición "a" o "b";
 Z¹ es O o S;
- 10 R¹¹ es amino; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N; o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄;
 cuando Y¹ está unido en la posición "a" del anillo fenilo,
 R¹² es alquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃ o cicloalcoxi C₃₋₇;
- 15 R¹³ es H o hidroxilo; y
 R¹⁴ es H;
 y cuando Y¹ está unido en la posición "b" del anillo fenilo,
 R¹² es H;
 R¹³ es alquilo C₂₋₄; y
- 20 R¹⁴ es H o hidroxilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto seleccionado entre:

- 25 (1) 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo;
 (2) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (3) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (4) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-aminoetil)urea;
 (5) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea;
 30 (6) 1-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)urea;
 (7) Yoduro de 4-(2-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)ureido)etil)-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo;
 (8) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea;
 (9) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea;
 (10) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea;
 35 (11) 1-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (12) 1-(3-((1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (13) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-isopropoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (14) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-ciclopropoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (15) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclopentiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 40 (16) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclohexiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (17) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (18) 2-(piperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo;
 (19) O-(3-((5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)metoxi)-5-propilfenil)(2-(1H-pirrol-2-il)etil)carbamato;
 (20) 1-(3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 45 (21) 1-(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-isopropilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea;
 (22) 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-isopropilfenil)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil);
 (23) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (24) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 (26) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 50 (27) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea; y
 (28) 3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 Un segundo aspecto de la invención es un compuesto que es:
 (25) 3-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)ureido)propanimidamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende:

- (a) al menos un compuesto del primero o segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

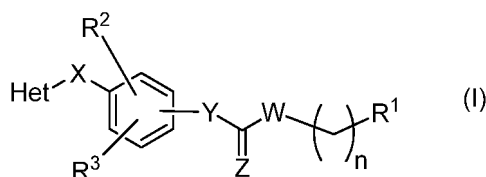
5 Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto del primer o segundo aspecto para su uso como un medicamento.

Un quinto aspecto de la invención es un compuesto del primer o segundo aspecto para su uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia fronto-temporal, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia por EP, la atrofia multisistémica o la esclerosis lateral amiotrófica.

10

Descripción

En el presente documento se describe una entidad química de la siguiente fórmula (I):



15

en la que

20 Het es un heteroarilo bicíclico en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heteroarilo no está sustituido or está sustituido con uno o más sustituyentes R^a;

en el que cada R^a es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi -C₁₋₄;

X es -CH₂-R^z-, en el que R^z está ausente, -CH₂-, -O-, -S- o -NH-; uno de W e Y es NH y el otro es O o NH;

25

Z es O o S;

R¹ es -NR^bR^c; guanidino; un heteroarilo monocíclico en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R^d; o un heterocicloalquilo monocíclico, en el que al menos un átomo del anillo es un N, y dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R^e;

30

en el que R^b y R^c son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄;

cada R^d es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi -C₁₋₄; y

cada R^e es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄ o -CO₂alquilo C₁₋₄;

35

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

R² está ausente o es hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi; y

R³ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalcoxi C₃₋₈, en el que dicho cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi -C₁₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de entre las especies descritas o ilustradas en la descripción detallada a continuación.

45

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

50

En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa o afección asociada a la agregación de proteínas que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa o afección asociada a la agregación de proteínas, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones médicas y el uso de dichos compuestos y sales para el

60

tratamiento de dichas enfermedades y afecciones médicas.

También se describe en el presente documento un método para interferir en la acumulación de agregación de proteínas o péptidos en una célula, para prevenir, ralentizar, revertir o inhibir la agregación de proteínas o péptidos en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y / o con al menos una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en el que el contacto es *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa los efectos del Ejemplo 2 sobre la sinucleína en un sistema *in vitro* acelular por inmunotransferencia.

La Figura 2 muestra los efectos del Ejemplo 2 sobre la acumulación y propagación de sinucleína en líneas celulares neuronales.

Las Figuras 3A-D ilustran los efectos del Ejemplo 2 en ensayos celulares de tubulina (longitud de neurita) y calceína de calcio y MTT.

Descripción detallada

En algunas realizaciones de fórmula (I), Het es un heteroarilo bicíclico de 8 miembros con al menos un átomo del anillo de nitrógeno. En otras realizaciones, Het es 1H-indolilo, 1H-bencimidazolilo, 5H-pirrolo[2,3-b]pirazinilo o 1H-imidazo[4,5-b]pirazinilo.

En algunas realizaciones, X es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- o -CH₂NH-. En otras realizaciones, X es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂O-.

En algunas realizaciones, W es O e Y es NH. En otras realizaciones, W es NH e Y es O. En otras realizaciones, W e Y son ambos NH.

En algunas realizaciones, Z e O.

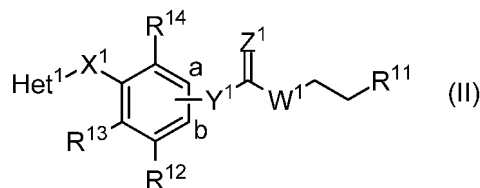
En algunas realizaciones, R¹ es amino, metilamino, dimetilamino o guanidino, o es un pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo o tetrazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d; o un pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxo-tiomorfolinilo o dioxo-tiomorfolinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^e. En otras realizaciones, R¹ es amino o guanidino; o un pirrolilo, imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, R² está ausente o es OH.

En otra realización, R³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi. En otras realizaciones, R³ es etilo, propilo, isopropilo, butilo, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi. En otras realizaciones más, R³ es etilo o butilo.

En una realización más descrita en el presente documento, se proporciona un compuesto de Fórmula II:



en la que

Het¹ es heteroarilo bicíclico en el que al menos un átomo del anillo es un N;

X¹ es -(CH₂)₁₋₂- o -CH₂O-;

uno de W¹ e Y¹ es NH y el otro es O o NH;

Y¹ está unido al fenilo en la posición "a" o "b";

Z¹ es O o S;

R¹¹ es amino; un heteroarilo monocíclico en el que al menos un átomo del anillo es un N; o un heterocicloalquilo monocíclico en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄;

cuando Y¹ está unido en la posición "a" del anillo fenilo,

R¹² es alquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃ o cicloalcoxi C₃₋₇;

R¹³ es H o hidroxilo; y

R¹⁴ es H;

y cuando Y¹ está unido en la posición "b" del anillo fenilo,

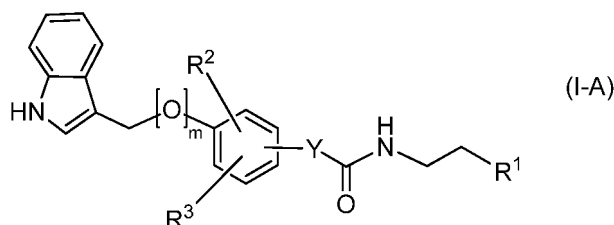
R¹² es H;

R¹³ es alquilo C₂₋₄; y

R¹⁴ es H o hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe una entidad química de la siguiente fórmula (I-A):



en la que

Y es O o NH;

R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en amino, imidazolilo y piperazin-1-ilo sustituido con uno o dos grupos metilo;

R² está ausente o es hidroxilo;

R³ es alquilo C₁₋₆; y

m es 0 o 1;

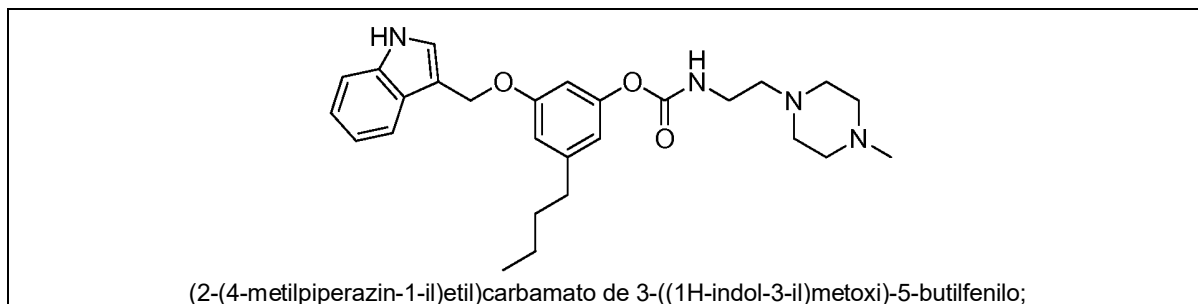
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I-A) en que al menos un carbono está sustituido con ¹¹C, y/o al menos un hidrógeno está sustituido con ¹⁸F. En otras realizaciones, uno o dos carbonos están sustituidos con ¹¹C. En otras realizaciones, uno o dos hidrógenos están sustituidos con ¹⁸F.

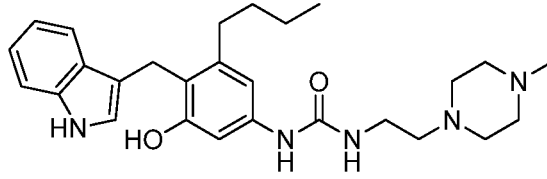
En algunas realizaciones, el ¹¹C es un carbono indol o fenilo. En otras realizaciones, ¹¹C se incorpora en el grupo de metileno entre los anillos indol y fenilo o el grupo etileno conectado a R¹. En otras realizaciones, el isótopo ¹¹C es el carbono del carbonilo. En otras realizaciones más, ¹¹C está incorporado en R¹ o R³. En otras realizaciones más, ¹¹C es un carbono del metilo terminal (-¹¹CH₃).

En otras realizaciones, el ¹⁸F es un sustituyente en el grupo indol o fenilo. En otras realizaciones, ¹⁸F se incorpora en el grupo de metileno entre los anillos indol y fenilo o el grupo etileno conectado a R¹. En otras realizaciones más, ¹⁸F está incorporado en R¹ o R³. En otras realizaciones más, ¹⁸F está en un grupo metilo terminal (-C(¹⁸F)_x(H)_{3-x}).

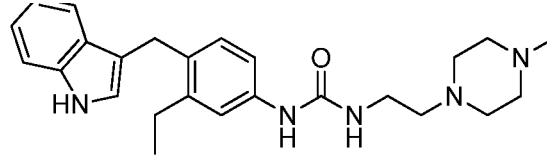
En el presente documento también se describe un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



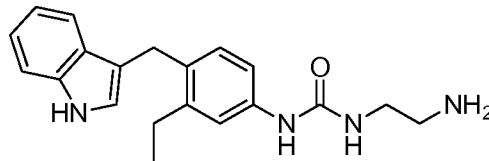
(continuación)



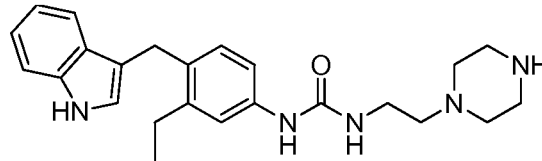
1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;



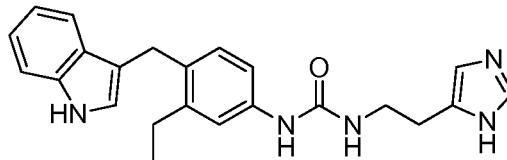
1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;



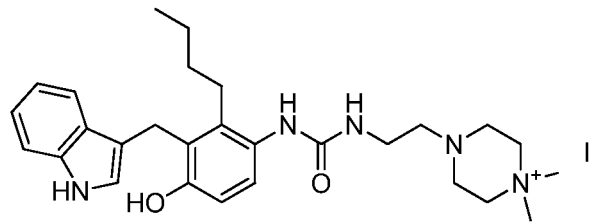
1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-aminoetil)urea;



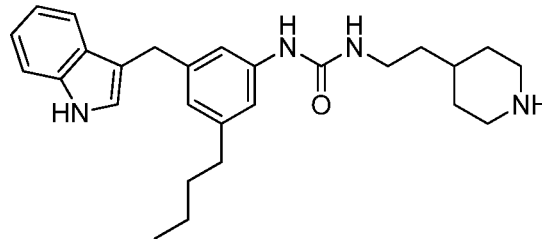
1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea;



1-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)urea;

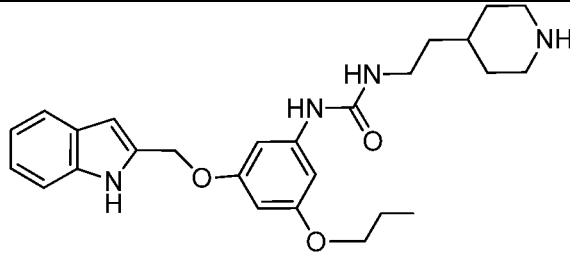
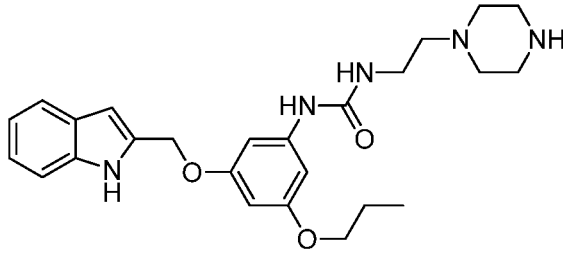


yoduro de 4-(2-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)ureido)etil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io;

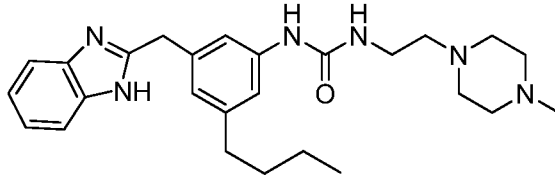


1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea;

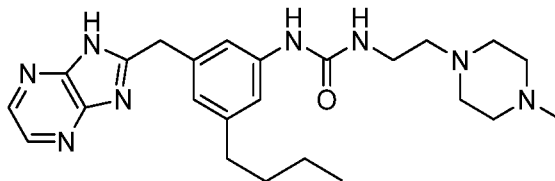
(continuación)



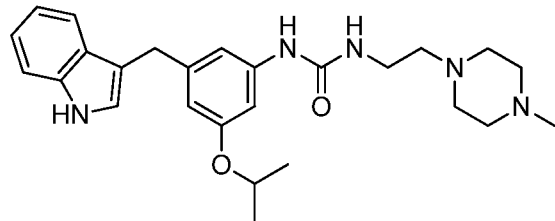
1-(3-((1H-indol-2-yl)methoxy)-5-propoxyfenil)-3-(2-(piperidin-4-yl)etil)urea



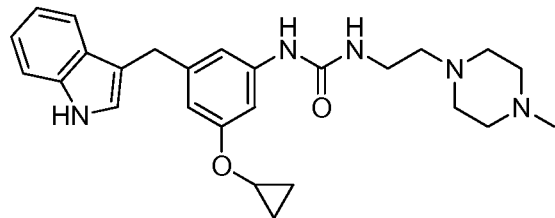
1-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-5-butylfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-yl)etil)urea



1-(3-((1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-yl)methyl)-5-butylfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-yl)etil)urea;

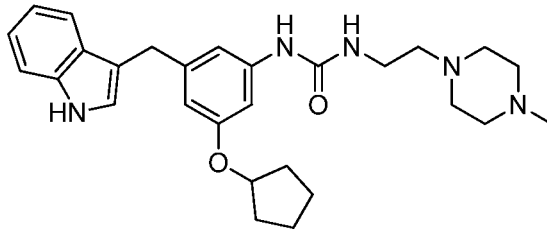


1-(3-((1H-indol-3-yl)methyl)-5-isopropoxyfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-yl)etil)urea;

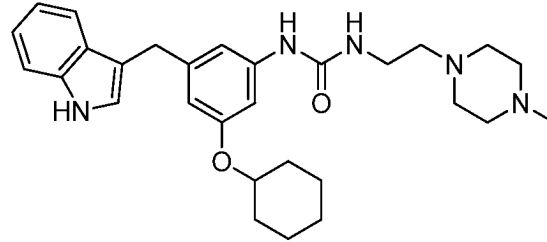


1-(3-((1H-indol-3-yl)methyl)-5-ciclopropoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-yl)etil)urea;

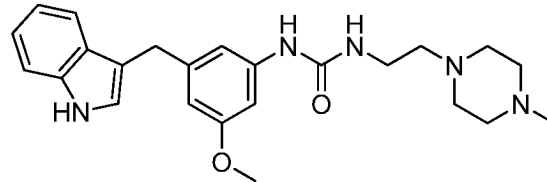
(continuación)



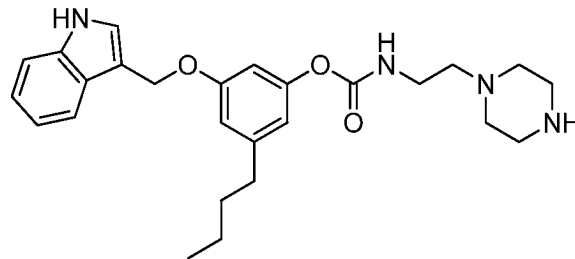
1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclopentiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;



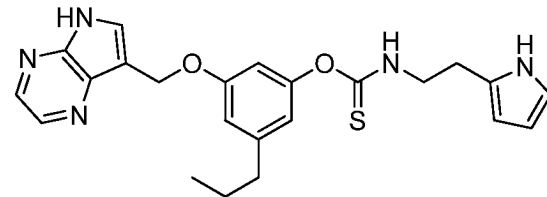
1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclohexiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;



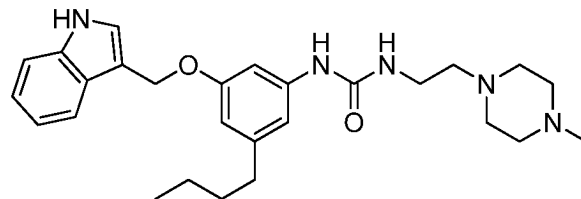
1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;



(2-(piperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo;

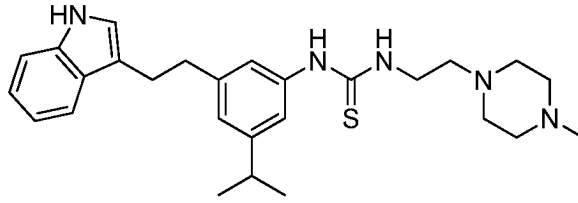


O-(3-((5H -pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)metoxi)-5-propilfenil)-(2-(1H-pirrol-2-il)etil)carbamoato;

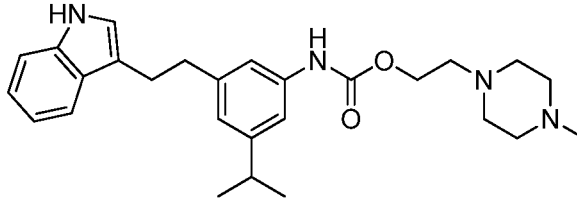


1-(3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

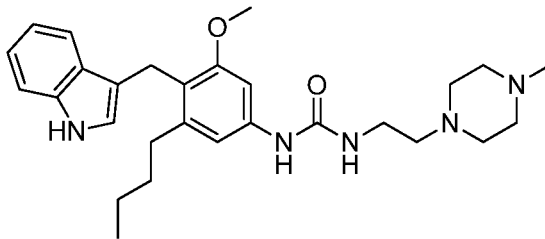
(continuación)



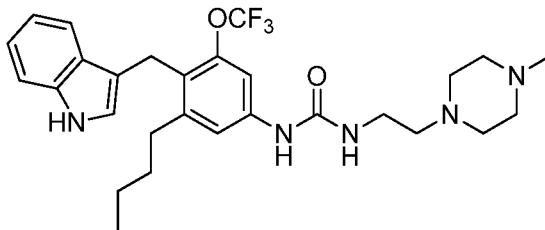
1-(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-isopropilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea;



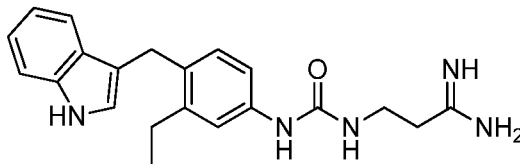
(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-isopropilfenil)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;



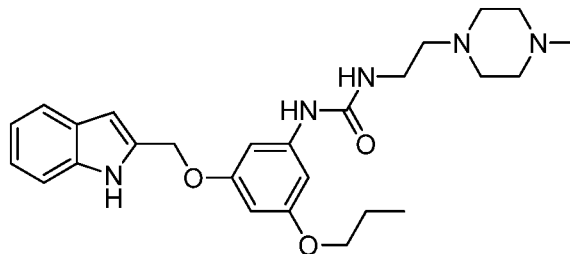
1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;



1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

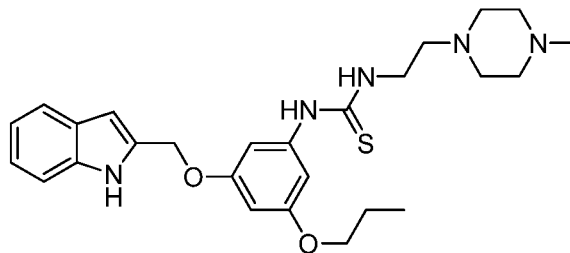


3-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)ureido)propanimidamida;

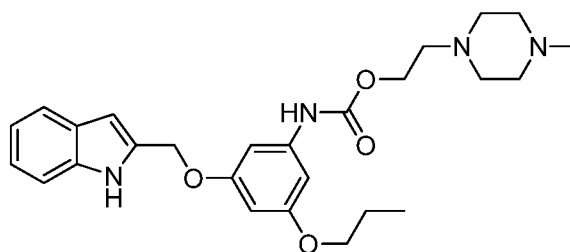


1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(continuación)



1-(3-((1H-indol-2-yl)methoxy)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea; y



(3-((1H-indol-2-yl)methoxy)-5-propoxifenil)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento también se describe un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5

(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-Indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo;
 1-(4-((1H-Indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-aminoetil)urea;
 10 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;
 1-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)urea; y
 yoduro de 4-(2-(3-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-butil-4-hidroxifenil)ureido)etil)-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Definiciones generales

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Si una definición expuesta en esta sección es contraria o de otro modo inconsistente con una
 20 definición expuesta en una patente, solicitud u otra publicación que se cita en el presente documento, prevalece la definición expuesta en esta sección.

Como se usa en el presente documento, los términos "incluido" "que contiene", y "que comprende" se usan en un sentido no exclusivo, no limitante.

25

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se facilitan en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, se use o no el término "aproximadamente" de forma explícita, cada cantidad dada en el presente documento debe referirse al valor real dado y también a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente en función de la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales de medición y/o para
 30 dicho valor dado. Cada vez que se da un rendimiento como porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se proporciona el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones en masa, a menos que se indique lo contrario.

35

Definiciones químicas

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo.

40

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a un átomo de oxígeno. El

un reactivo no marcado isotópicamente.

La nomenclatura "C_j con j > i, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, se pretende hacer referencia a las realizaciones descritas en el presente documento para que todos y cada uno del número de miembros de carbono, de i a j incluyendo i y j, se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término C₁₋₃ se refiere a las realizaciones que tienen un miembro de carbono (C₁), las realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C₂) y las realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C₃).

Cualquier disustituyente al que se hace referencia en el presente documento pretende abarcar las diversas posibilidades de unión cuando se permiten más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, donde A ≠ B, en el presente documento se hace referencia a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se hace referencia a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

En el presente documento también se describen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), preferentemente de los descritos anteriormente y de los compuestos específicos ilustrados como ejemplos en el presente documento, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales sales, y métodos para usar tales sales.

Con una "sal farmacéuticamente aceptable" se pretende indicar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado en el presente documento que no es tóxico, es biológicamente tolerable o de otro modo biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Véase, generalmente, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de sujetos sin una toxicidad excesiva, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto descrito en el presente documento puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, ambos tipos de grupos funcionales, o más de uno de cada tipo, y, en consecuencia, reaccionan con una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxi-butiratos, glicolatos, tartratos, y mandelatos.

Para un compuesto de Fórmula (I) que contiene un nitrógeno básico, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tales como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o cualquier mezcla compatible de ácidos, tales como los que se proporcionan como ejemplos en el presente documento.

También se describen en el presente documento profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y métodos de tratamiento que emplean dichos profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, da el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico, tal como solvolisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco llevado a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, es biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Se describen procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

En el presente documento también se describen metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula (I) y usos de dichos metabolitos en los métodos descritos en el presente documento. Un metabolito farmacéuticamente activo" indica un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el organismo de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv.

Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Composiciones farmacéuticas

5 Para fines de tratamiento, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y, por lo demás, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto. Dichos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el principio activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes de carga, emulsionantes o agentes modificadores del sabor. En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son composiciones estériles. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar utilizando técnicas de composición conocidas o que están disponibles para los expertos en la materia.

15 Las composiciones estériles también se describen en el presente documento, incluyendo composiciones que estén de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales que rigen dichas composiciones.

20 Las composiciones farmacéuticas y los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como soluciones, emulsiones, suspensiones o dispersiones en disolventes o vehículos adecuados o como píldoras, comprimidos, pastillas para chupar, supositorios, sobrecitos, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución, o cápsulas junto con vehículos sólidos de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de diversas formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar mediante una vía de administración adecuada, tal como oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular, o por inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para administración intravenosa u oral.

30 Para administración oral, los compuestos descritos en el presente documento se pueden proporcionar en forma sólida, tal como un comprimido o cápsula, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse para dar una dosis de, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día. Los comprimidos orales pueden incluir el principio o principios activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y de calcio, Fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol. Los excipientes orales líquidos a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, agua. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes disgregantes a modo de ejemplo. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden revestirse con un revestimiento entérico.

45 Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el o los principios activos pueden mezclarse con un sólido, diluyente semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el principio activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

50 Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

60 Las composiciones de la invención pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o subcutánea, los agentes descritos en el presente documento pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite aceptable por vía parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se pueden presentar en forma de dosis unitaria, tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples, tales como viales de los que se puede retirar la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrado que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a

varios días.

Para administración nasal, inhalada u oral, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse usando, por ejemplo, una formulación en aerosol que también contiene un vehículo adecuado.

5 Para las aplicaciones tópicas, los compuestos descritos en el presente documento se formulan, preferentemente, como cremas o pomadas o un vehículo similar adecuado para la administración tópica. Para la administración tópica, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de fármaco a vehículo. Otro modo de administrar los agentes descritos en el presente documento puede utilizar una formulación de parche para efectuar administración transdérmica.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan tanto el tratamiento "preventivo" como el "curativo". Con tratamiento "preventivo" se pretende indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad o afección médica, supresión de los síntomas que pueden aparecer, o reducir el riesgo de desarrollar o la recurrencia de una enfermedad o síntoma. El tratamiento "curativo" incluye la reducción de la gravedad o la supresión del empeoramiento de una enfermedad existente, síntoma o afección. Por lo tanto, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad existente, evitar que se produzcan síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, 20 inhibir el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o la enfermedad, causar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la enfermedad o trastorno o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

25 El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como se un ser humano.

Las enfermedades neurodegenerativas de ejemplo que se caracterizan por la agregación de proteínas incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia fronto-temporal, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia por EP, atrofia multisistémica y esclerosis lateral amiotrófica.

30 En una realización, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento están dirigidos específicamente a agregados de α -sinucleína, β -amiloide y/o agregados de proteína tau. Por lo tanto, estos compuestos y composiciones farmacéuticas pueden usarse para prevenir, revertir, ralentizar o inhibir la agregación de α -sinucleína, β -amiloide y/o tau, y se utilizan en métodos para tratar enfermedades neurológicas degenerativas relacionadas o causadas por la agregación, por ejemplo, tal como la agregación de α -sinucleína, β -amiloide y/o 35 proteínas tau. Preferentemente, los métodos se dirigen a enfermedades neurodegenerativas asociadas a la agregación de α -sinucleína, β -amiloide y/o proteína tau. En realizaciones preferidas, los métodos de tratamiento están dirigidos a la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy o atrofia multisistémica. Los compuestos, las composiciones y los métodos descritos en este documento también se usan para mitigar los efectos nocivos que son secundarios a la agregación de proteínas, tal como la muerte celular neuronal.

40 En otras realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se usan para apuntar a la agregación de sinucleína. Si bien la invención no está limitada por ningún mecanismo de acción en particular, se cree que la agregación de sinucleína es causada por una desalineación de la proteína al inicio del proceso de la enfermedad, que permite la formación de multímeros de proteínas. A medida que aumenta el número de monómeros, 45 las proteínas agregadas pueden tomar la forma de poro, que pueden estar embebidas en la membrana de la neurona, interrumpiendo el flujo de iones y la homeostasis celular.

50 En los métodos inhibitorios descritos en el presente documento, una "cantidad efectiva" significa una cantidad suficiente para reducir, ralentizar la progresión o revertir la agregación de proteínas. La medición de la cantidad de agregación puede realizarse mediante métodos analíticos de rutina, tales como los que se describen a continuación. Dicha administración es útil en diversos contextos, incluyendo ensayos *in vitro*. En dichos métodos, la célula es, preferentemente, una célula nerviosa.

55 En los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico deseado en sujetos que necesitan dicho tratamiento. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos descritos en el presente documento pueden determinarse por métodos de rutina, tal como modelado, escalado de dosis o ensayos clínicos, teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o la vía de administración o liberación del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y la evolución de la infección, el estado de salud, la afección y el peso del sujeto, y el juicio del médico encargado del 60 tratamiento. Una dosis de ejemplo está en el intervalo de aproximadamente 1 μ g a 2 mg de agente activo por kilogramo de peso corporal del sujeto al día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día. La dosis total se puede administrar en unidades de dosis únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID).

65 Una vez se ha producido la mejoría de la enfermedad del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir

en función de los síntomas, a un nivel en el que el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantiene. Como es evidente, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede finalizar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir tratamiento crónico a largo plazo.

5

Combinaciones de fármacos

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden usarse en composiciones farmacéuticas o métodos en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. Por ejemplo, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son eficaces en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, incluidos los principios activos contra otro objetivo asociado a la enfermedad, tales como, a) compuestos que abordan el plegamiento erróneo de proteínas (tales como fármacos que reducen la producción de estas proteínas, que aumentan su autorización o que alteran su agregación y/o propagación); b) compuestos que tratan los síntomas de tales trastornos (por ejemplo, terapias de reemplazo de dopamina); y c) medicamentos que actúan como neuroprotectores por mecanismos complementarios (por ejemplo, los dirigidos a la autofagia, los que son antioxidantes y los que actúan por otros mecanismos, tales como los antagonistas de adenosina A2A).

10

15

Por ejemplo, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o se descubre que son eficaces en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, incluidos los principios activos contra otro objetivo asociado a la enfermedad, tales como, a) compuestos que se dirigen a diferentes mecanismos de plegamiento erróneo de proteínas (tal como agregación y/o propagación); b) compuestos que tratan los síntomas de tales trastornos (por ejemplo, terapias de reemplazo de dopamina); y c) medicamentos que actúan como neuroprotectores por mecanismos complementarios (por ejemplo, los dirigidos a la autofagia, antioxidantes y antagonistas de adenosina A2A).

20

25

Por ejemplo, las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento, así como los métodos de tratamiento, pueden comprender además otros fármacos o productos farmacéuticos, por ejemplo, otros agentes activos útiles para el tratamiento o paliativos de una enfermedad neurológica degenerativa relacionada o causada por la agregación de proteínas, por ejemplo, la agregación de sinucleína beta-amiloide y/o proteína tau, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de cuerpos de Lewy (LBD) y atrofia multisistémica (AMS) o síntomas o afecciones relacionadas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender adicionalmente uno o más de dichos agentes activos, y los métodos de tratamiento pueden comprender adicionalmente administrar una cantidad eficaz de uno o más de dichos agentes activos. En ciertas realizaciones, agentes activos adicionales pueden ser antibióticos (por ejemplo, péptidos o proteínas antibacterianos o bacteriostáticos), por ejemplo, los eficaces contra bacterias grampositivas o gramnegativas, fluidos, citocinas, agentes inmunorreguladores, agentes antiinflamatorios, agentes activadores del complemento, tales como péptidos o proteínas que comprenden dominios similares a colágeno o dominios similares a fibrinógeno (por ejemplo, una ficolina), dominios de unión a carbohidratos y combinaciones de los mismos. Los agentes activos adicionales incluyen aquellos útiles en tales composiciones y los métodos incluyen fármacos de terapia con dopamina, inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT), inhibidores de la monoamina oxidasa, potenciadores de la cognición (tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina), antagonista del receptor A2A de adenosina, inhibidores de la beta-secretasa o inhibidores de la gamma-secretasa. En realizaciones particulares, al menos un compuesto descrito en el presente documento puede combinarse en una composición farmacéutica o un método de tratamiento con uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en: tacrina (COGNEX), donepezil (Aricept), rivastigmina (Exelon) galantamina (Reminyl), fisostigmina, neostigmina, Icopezil (CP-118954, 5,7-dihidro-3-[2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]-6H-pirrolo-[4,5-f]-1,2-benzisoxazol-6-ona maleato), ER-127528 (4-[(5,6-dimetoxi-2-fluoro-1-indanon)-2-il]metil-1-(clorhidrato 3-fluorobencil)piperidina), zanapezil (TAK-147; 3-[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-il)-1-propano fumarato), Metrifonato (T-588; (-)-R-alfa-[[2-(dimetilamino)etoxi]metil] benzo[b]tiofeno-5-metanol clorhidrato), FK-960 (N-(4-acetil-1-piperazinil)-p-fluorobenzamida-hidrato), TCH-346 (N-metil-N-2-piropinildibenz[b,f]oxepin-10-metanamina), SDZ-220-581 (ácido (S)-alfa-amino-5-(fosfonometil)-[1,1'-bifenil]-3-propiónico), memantina (Namenda/Exiba) y 1,3,3,5,5-pentametilciclohexan-1-amina (Neramexane), tarenflurbil (Flurizan), tramiprosato (Alzhemed), clioquinol, PBT-2 (un derivado de 8-hidroxiquinilona), 1-(2-(2-Naftil)etil)-4-(3-trifluorometilfenil)-1, 2,3,6-tetrahidropiridina, Huperzina A, posatirelina, leuprolida o derivados de la misma, isproniclina, ácido (3-aminopropil)(n-butyl)fosfínico (SGS-742), N-metil-5-(3-(5-isopropoxipiridinil)-4-penten-2-amina (isproniclina), 1-decanaminio, N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-N-metil-N-octil-, sal interna (zt-1), salicilatos, aspirina, amoxiprina, benorilato, salicilato de magnesio y colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo, diclofenaco, aceclofenaco, acetemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindac, tolmetina, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenopropeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfiprazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, ácidos arilalcanoico, ácidos 2-arilpropiónicos (profenos), ácidos N-arilantranílico (ácidos fenámicos), derivados de pirazolidina, oxicams, inhibidores de COX-2, sulfonanilidas, ácidos grasos esenciales y Minozac (diclorhidrato 2-(4-(4-metil-6-fenilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)pirimidina hidrato), o una combinación de los mismos. Tal combinación puede servir para aumentar la eficacia, mejorar otros síntomas de la enfermedad, disminuir uno o más efectos secundarios o disminuir la dosis requerida de un compuesto de la invención. Los principios activos adicionales pueden

65

administrarse en una composición farmacéutica separada de un compuesto descrito en el presente documento o pueden incluirse con un compuesto descrito en el presente documento en una única composición farmacéutica. Los principios activos adicionales pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de un compuesto descrito en el presente documento.

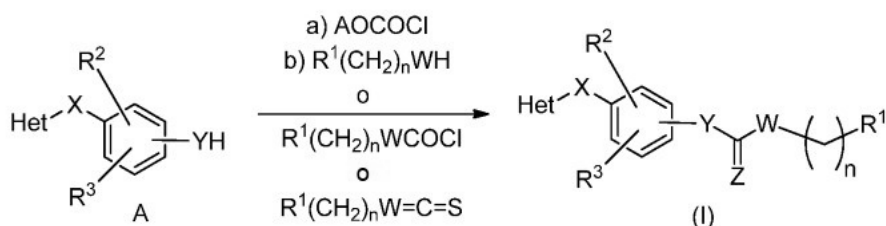
5

Síntesis químicas

Las entidades químicas de ejemplo útiles en los procedimientos del presente documento se describirán ahora por referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más adelante y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos del presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda usarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos pendientes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado. A menos que se especifique de otro modo, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Los compuestos marcados con isótopos como se describen en el presente documento se preparan de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, usando materiales de partida marcados adecuadamente. Dichos materiales están generalmente disponibles de proveedores comerciales de reactivos químicos radiomarcados.

25

Esquema A

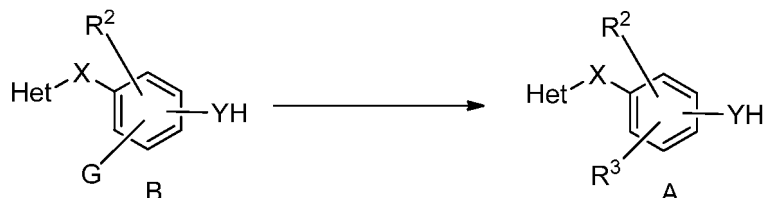


30

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el Esquema A, que demuestra la introducción de la rama de urea, carbamato, tiourea, o tiocarbamato de dichos compuestos. Los compuestos A pueden hacerse reaccionar con un reactivo de cloroformiato adecuado AOCOCI, seguido de un alcohol o amina que contiene R¹, para introducir un carbamato o urea. Como alternativa, los compuestos A pueden hacerse reaccionar con un reactivo de cloroformiato integrado, R¹(CH₂)_nWCOCl, o un reactivo de isocianato, R¹(CH₂)_nW=C=S. Normalmente, estas reacciones de acoplamiento se realizan en presencia de una base de amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como diclorometano.

35

Esquema B



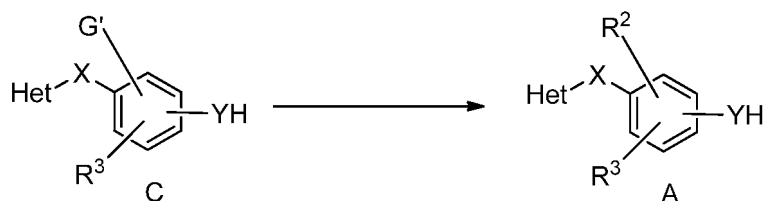
40

Los compuestos A pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de B, en el que se introduce el sustituyente R³. Los compuestos B en los que G es OH son en sí mismos compuestos A. Dichos compuestos pueden alquilarse con un agente alquilante adecuado, tal como un haluro de alquilo o haluro de cicloalquilo, para formar compuestos en los que R³ es alcoxi o cicloalcoxi. Los compuestos B en los que G es -CHO, o un derivado del mismo, puede hacerse reaccionar con un reactivo de Wittig adecuado, tal como =PPh₃+Br, para formar compuestos en los que G es un grupo alqueno, que luego puede reducirse en presencia de hidrógeno y un catalizador adecuado para formar compuestos A en los que R³ es alquilo.

45

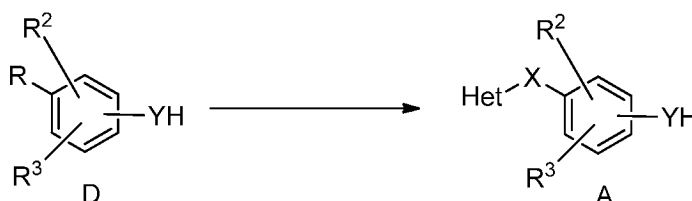
50

Esquema C



Los compuestos A también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de C, en el que se introduce el sustituyente R^2 . Los compuestos C en los que G' está ausente o es OH son en sí mismos compuestos A. Cuando G' es OH, dichos compuestos C pueden hacerse reaccionar con yoduro de metilo, en condiciones de Mitsunobu, para formar un grupo metoxi R^2 , o pueden convertirse en un éter de trifluorometilo a través del tiocarbamato correspondiente, por ejemplo, como se describe en Shimizu et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 2005 44, 214-231.

Esquema D

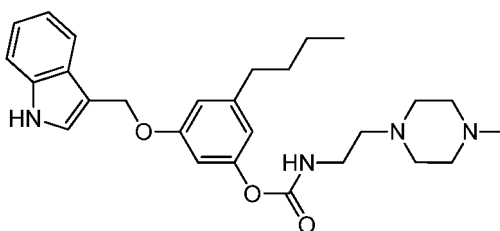


Los compuestos A (o análogos en los que R_2 y/o R_3 son G' y G , respectivamente), pueden prepararse como se muestra en el esquema D. Cuando R es OH, SH, o NH_2 , tales compuestos pueden alquilarse con un reactivo que contiene Het adecuado, tal como $Het-CH_2Br$, $Het-CH_2CH_2Br$ o $Het-CH_2CH_2Cl$, para introducir la subunidad Het-X. Cuando el grupo Het-X en el compuesto A está unido al anillo de fenilo a través de un átomo de carbono, el grupo Het-X puede introducirse usando una reacción de sustitución aromática en un anillo de fenilo apropiadamente sustituido (véase, por ejemplo, Ejemplo 2, más adelante). En los casos en los que Het es un anillo de bencimidazol, estos compuestos pueden sintetizarse preparando el 2-litio bencimidazol y realizando una reacción de alquilación, por ejemplo, como se describe en Katritzky A. R.; Akutagawa K. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2949-2952. Como alternativa, cuando R es $-CH_2OH$, se puede introducir un grupo Het nucleófilo mediante una reacción de alquilación en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético (véase, por ejemplo, Ejemplo 3, más adelante).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, la invención.

Ejemplo 1: (2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-Indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo



Etapa 1. A una solución de 1H-indol-3-carbaldehído (29,2 g, 0,2 mol), 4-(dimetilamino)piridina (1,28 g, 0,01 mol) y trietilamina (30,3 g, 0,3 mol) en diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc_2O) (65,2 g, 0,2 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió diclorometano (100 ml) y la capa orgánica se lavó con H_2O (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar 3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (44 g, 90 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,71 (s, 9H), 7,44-7,25 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,1 (s, 1H).

Etapa 2. A una solución de 3-formil-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (44 g, 0,17 mol) en etanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (16,6 g, 0,45 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la filtración, el filtrado se evaporó para retirar el etanol. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío, para dar 3-(hidroximetil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 g, 95 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,59 (s, 9H), 4,77 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

Etapa 3. A una solución de trifenilfosfina (18,86 g, 72 mmol) en CCl_4 (150 ml), enfriada a 0 °C, se añadió lentamente Br_2 (3,34 ml, 66 mmol). La suspensión de color naranja-amarillo resultante se agitó 20 min a 0 °C. Una solución del compuesto 3-(hidroximetil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,8 g, 60 mmol) en CCl_4 (50 ml) se añadió durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3-(bromometil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,26 g, 82,3 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,59 (s, 9H), 4,62 (s, 2H), 7,23 (t, 1H, $J = 0,8$ Hz), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 8,07 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz).

Etapa 4. Una mezcla de 1-metilpiperazina (9,0 g, 90 mmol), acetonitrilo (60 ml), K_2CO_3 (60,0 g, 430,0 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (7,2 g, 95 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetonitrilo como un aceite de color negro (1,25 g, 99 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5. A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (3,3 g, 87 mmol) en THF seco (100 ml), enfriada a 0 °C, lentamente se añadió una solución de 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetonitrilo (11,2 g, 80,4 mmol) en THF seco (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, después se añadió H_2O (3,3 ml) y una solución al 20 % de NaOH (3,3 ml) en secuencia. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a sequedad para dar 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (1,15 g, 99 %) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,21 (s, 3H), 2,20-2,60 (m, 10H), 2,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Etapa 6. A una solución de $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{PPh}_3\text{Br}$ (13,2 g, 34,2 mmol) en THF seco (342 ml) se añadió $n\text{-BuLi}$ (13,68 ml, 2,5 M) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, después se enfrió a -78 °C y se añadió 3,5-dimetoxibenzaldehído (5,7 g, 34,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a reflujo durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando (*E*)-1-(but-1-en-1-il)-3,5-dimetoxibenceno (5 g, 75,7 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,12-1,05 (m, 3H), 2,40-2,20 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 5,69-5,63 (m, 1H), 6,37-6,27 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,52 (s, 1H).

Etapa 7. A una solución de (*E*)-1-(but-1-en-1-il)-3,5-dimetoxibenceno (4,8 g, 25 mmol) en etanol (50 ml) se añadió Pd/C (-10 %). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 25 °C en atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración a través de una capa de tierra de diatomeas, el residuo se concentró para dar 1-butil-3,5-dimetoxibenceno (3,5 g, 72 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (t, 3H), 1,39-1,34 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,36 (s, 1H).

Etapa 8. A una solución de 1-butil-3,5-dimetoxibenceno (7,5 g, 38,6 mmol) en diclorometano (75 ml) se añadió gota a gota BBr_3 (24,2 g, 96,6 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con H_2O y se neutralizó con NaHCO_3 . Se añadió diclorometano (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5 : 1), dando 5-butilbenceno-1,3-diol (5 g, 78 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,91 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,24 (s, 2H).

Etapa 9. Una solución de 5-butilbenceno-1,3-diol (640 mg, 3,8 mmol) y $t\text{-BuOK}$ (851 mg, 7,6 mmol) en 10 ml de N,N -dimetilformamida se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió una solución de 3-(bromometil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,8 mmol) en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se diluyó con 500 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (3x50 ml). La fase orgánica se concentró hasta el producto bruto, que se purificó mediante columna (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para dar 3-((3-butil-5-hidroxifenoxi)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 20 %).

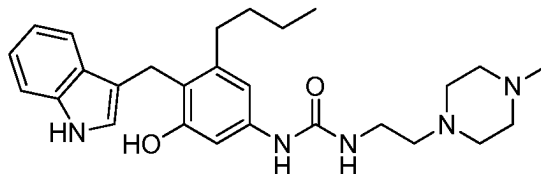
Etapa 10. A una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (500 mg, 2,5 mmol) y 3-((3-butil-5-hidroxifenoxi)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió diisopropiletamina (650 mg, 5 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y después se trató con 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (1,4 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con 100 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (3x50 ml). La fase orgánica se concentró hasta el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-((3-butil-5-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamoil)oxi)fenoxi)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (540 mg, 40%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,837 (t, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 2,49 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,52 (m, 10H), 5,08 (s, 2H), 6,17 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,07 (m, 1H).

Etapa 11. 3-((3-butil-5-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamoil)oxi)fenoxi)metil)-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,13 g, 2 mmol) en HCl 5 M-MeOH (20 ml) se agitó durante 10 minutos a -78 °C, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamoilato de 3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo (270 mg. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ : 0,92 (t, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,66 (m, 7H),

3,01 (m, 4H), 3,31 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,67 (m, 1H).

Ejemplo 2: 1-(4-((1H-Indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea

5



Etapa 1. Gota a gota se añadió n-BuLi (520 ml, 1,274 mol, solución 2,5 M en hexano) a 700 ml de metanol seco con agitación enérgica a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente una vez completada la adición. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en 1 l de hexametilfosforamida y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió ácido 3,5-dinitrobenzoico (100 g, 0,472 mol) a la solución en agitación. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y después se agitó durante 12 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 2 l de H₂O, se acidificó con 600 ml de H₂SO₄ acuoso (6 M), y se extrajo con éter de metil *tert*-butilo (3 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar ácido 3-metoxi-5-nitrobenzoico (600 g, 81 %, 8 lotes). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,91 (s, 3H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,90-7,91 (t, 1H), 8,17-8,18 (m, 1H).

10

15

Etapa 2. A una solución a 3 °C de ácido 3-metoxi-5-nitrobenzoico (80 g, 0,406 mol) en THF (700 ml) se añadió BF₃·THF (1 M en THF, 934 ml, 0,934 mmol). Después de agitar a 3 °C durante 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de 112 ml de ácido acético/H₂O 1:1. Los disolventes se retiraron y el residuo se vertió en 1,5 l de NaHCO₃ acuoso saturado helado con agitación enérgica durante 20 minutos. El sólido se filtró y se secó, para dar (3-metoxi-5-nitrofenil)metanol (310 g, 83 %, 5 lotes).

20

Etapa 3. A una solución de (3-metoxi-5-nitrofenil)metanol (75 g, 0,41 mol) en CH₂Cl₂ (1,5 l) se añadió dicromato de piridinio (382 g, 1,02 mol) y gel de sílice (382 g) por debajo de 10 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el análisis mediante TLC mostró que el material de partida se había consumido por completo petróleo/acetato de etilo 3:1, R_f= 0,6). La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando CH₂Cl₂ para proporcionar 3-metoxi-5-nitrobenzaldehído en forma de un sólido de color amarillo (170 g, 76 %, 3 lotes).

25

Etapa 4. Gota a gota se añadió n-BuLi (148 ml, 0,37 mol, solución 2,5 M en hexano), durante 30 minutos, a una suspensión de bromuro de propil trifetilfosfina (42 g, 0,37 mol) en THF (500 ml) a temperatura de un baño de hielo. Una solución de 3-metoxi-5-nitrobenzaldehído (67 g, 0,37 mol) en THF (300 ml) se añadió gota a gota a la solución en agitación. La mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida usando éter de petróleo/acetato de etilo (50:1) como eluyente para proporcionar (*E*)-1-(but-1-en-1-il)-3-metoxi-5-nitrobenzoceno (103 g, 53 %, 3 lotes) en forma de un aceite de color pardo.

30

35

Etapa 5. A una solución de (*E*)-1-(but-1-en-1-il)-3-metoxi-5-nitrobenzoceno (50 g, 0,282 mol) en metanol (1 l) se añadió Pd(OH)₂ (20 g) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 12 horas a 50 psi de atmósfera de H₂ a 45 °C. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 3-butil-5-metoxianilina (74 g, 73 %, 2 lotes).

40

Etapa 6. A una solución de 3-butil-5-metoxianilina (35 g, 196 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió gota a gota BBr₃ (121 g, 489 mmol) a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se inactivó con H₂O y se neutralizó con NaHCO₃. Se añadió diclorometano (500 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1) para dar 3-amino-5-butilfenol (40 g, 62 %) en forma de un sólido de color pardo.

45

Etapa 7. Una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (9,2 g, 36,4 mmol) en THF se añadió gota a gota durante 1 hora a una solución de 3-amino-5-butilfenol (5 g, 30,3 mmol), (1H-indol-3-il)-metanol (5,3 g, 36,4 mmol) y PPH₃ (9,5 g, 36,4 mmol) en THF (80 ml) a la temperatura del baño de hielo. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-((1H-indol-3-il)metil)-5-amino-3-butilfenol (10,5 g, bruto, 8 lotes).

50

Etapa 8. A una solución de 2-((1H-indol-3-il)metil)-5-amino-3-butilfenol (2 g, 6,8 mmol) y diisopropiletilamina (0,9 g, 6,8 mmol) en 40 ml de THF, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,4 g, 6,8 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y después se añadió 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (1,9 g, 13,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea (3,4 g, 36 %, 3 lotes) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ:

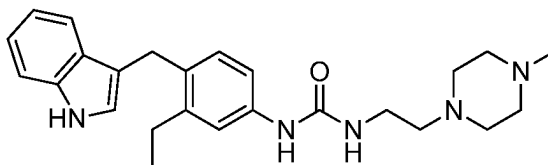
55

60

0,75-0,79 (t, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 2,34-2,43 (m, 10H), 2,47-2,50 (m, 2H), 3,15-3,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,54-6,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

5

Ejemplo 3: 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea



10 Etapa 1. A una solución de ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico (100,0 g, 0,4 mol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (80 g, 0,6 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se añadió Mel (120 g, 0,8 mol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con 300 ml de CH₂Cl₂, se lavó con HCl 2 N (3x100 ml), NaOH 2 N (2x100 ml), y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar 2-bromo- nitrobenzoato de metilo (104 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,01 (s, 3H), 7,93-7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H), 8,53-8,54 (m, 1H).

15

20 Etapa 2. Una mezcla de 2-bromo-nitrobenzoato de metilo (22,0 g, 84,6 mmol), complejo de anhídrido vinilborónico piridina (20,2 g, 84,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4,9 g, 4,33 mmol) y K₂CO₃ (46,5 g, 336,8 mmol) en tolueno/etanol (1:1, 820 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) para dar 4-nitro-2-vinilbenzoato de etilo (14 g, 76,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32-1,36 (m, 3H), 4,31-4,36 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 5,41-5,44 (d, 1H), 5,71-5,75 (d, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,88-7,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 8,27 (s, 1H).

25

30 Etapa 3. Una mezcla de 4-nitro-2-vinilbenzoato de etilo (15,8 g, 71,5 mmol) y Pd(OH)₂ (8,0 g) en MeOH (300 ml) se agitó a 25 °C durante 4 horas en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para dar etil-4-amino-2-etilbenzoato (13,1 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19-1,22 (t, 3H), 1,33-1,34 (m, 3H), 2,91-2,97 (c, 2H), 4,26-4,31 (c, 2H), 6,46-6,50 (m, 2H), 7,91-7,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

30

35 Etapa 4. A una solución de LiAlH₄ (7,8 g, 203,7 mmol) en THF (100 ml) se añadió etil-4-amino-2-etilbenzoato (13,1 g, 67,8 mmol) en THF (100 ml) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se inactivó con H₂O (7 ml), 15 % de NaOH (7,8 ml) y H₂O (24 ml). Después, la solución se filtró y se concentró para dar (4-amino-2-etilfenil)metanol (8,3 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19-1,30 (t, 3H), 2,64-2,72 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,52-7,54 (dd, $J = 2,4, 8$ Hz, 1H), 7,12-7,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12-7,14 (d, $J = 8$ Hz, 1H).

35

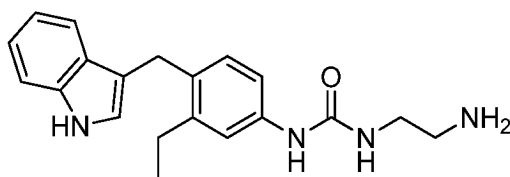
40 Etapa 5. A una solución de (4-amino-2-etilfenil)metanol (8,37 g, 55,43 mmol) y 7H-indol (12,97 g, 110,86 mmol) en dicloroetano (200 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ a saturación y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo 5:1) para dar 4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilanilina (5,2 g, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,08-1,11 (t, 3H), 2,51-2,56 (c, 2H), 3,93 (s, 2H), 6,39-6,42 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62-6,63 (m, 1H), 6,89-6,91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,09-7,29 (m, 1H), 7,482-7,483 (m, 1H), 7,501-7,503 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

45

50 Etapa 6. A una solución de 4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilanilina (0,8 g, 3,2 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,64 g, 3,2 mmol) en THF se añadió diisopropiletilamina (0,4 g, 3,2 mmol) (16 ml) a 20 °C y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, a la solución se añadió 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (0,9 g, 6,4 mmol). Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea (0,33 g, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 1,13-1,17 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,48-2,71 (m, 10H), 3,29-3,32 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,29-7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39-7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); MS (M+1⁺): 220,3.

55

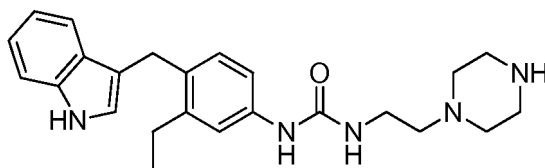
Ejemplo 4: 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-aminoetil)urea



5 Etapa 1. A una solución de 4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilanilina (0,8 g, 3,2 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,64 g, 3,2 mmol) en THF se añadió diisopropiletilamina (0,4 g, 16 ml, 3,2 mmol) a 20 °C y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. A esta solución se le añadió (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (1,0 g, 6,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar (2-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)ureido)etil)carbamato de terc-butilo (0,90 g, 64 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17-1,20 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,64-2,69 (c, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,36-3,35 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,35-7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H).

15 Etapa 2. A una solución de (2-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)ureido)etil)carbamato de terc-butilo (0,8 g, 1,8 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (9 ml) en CH₂Cl₂ (104 ml) a 0 °C lentamente. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-aminoetil)urea (0,10 g, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 1,14-1,17 (t, 3H), 2,63-2,69 (c, 2H), 2,75-2,78 (t, 2H), 3,25-3,28 (t, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,29-7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS(M+1⁺): 337,1.

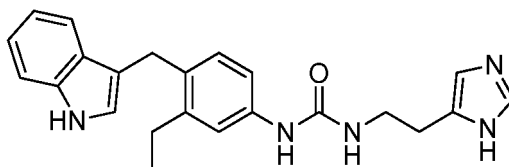
20 Ejemplo 5: 1-(4-((1H-Indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea



25 Etapa 1. A una solución de 4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilanilina (0,8 g, 3,2 mmol) y carbono-cloridato de 4-nitrofenilo (0,64 g, 3,2 mmol) en THF se añadió diisopropiletilamina (0,4 g, 16 ml, 3,2 mmol) a 25 °C y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Después se añadió 4-(2-aminoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 6,4 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 4-(2-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)ureido)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16-1,18 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,36-2,38 (m, 4H), 2,49-2,52 (t, 2H), 2,64-2,69 (c, 2H), 3,31-3,37 (m, 6H), 4,06 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,12-7,35 (m, 3H), 7,35-7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H).

35 Etapa 2. A una solución de 4-(2-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)ureido)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 1,6 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (8 ml) en CH₂Cl₂ (90 ml) a 0 °C lentamente. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea (0,15 g, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 1,14-1,18 (t, 3H), 2,54-2,57 (t, 2H), 2,66-2,67 (m, 6H), 3,11-3,09 (m, 4H), 3,34-3,23 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,30-7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H). MS (M+1⁺): 406,2.

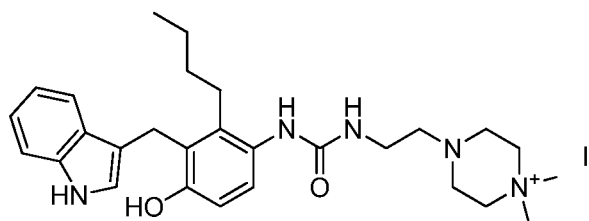
40 Ejemplo 6: 1-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)urea



45 A una solución de 4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilanilina (1,0 g, 4 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,8 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió diisopropiletilamina (2,6 g, 20 mmol) a 25 °C y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. A la solución anterior se añadió diclorhidrato de 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina (0,9 g, 8,0 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)urea (0,23 g, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 1,13-1,17 (t, 3H), 2,63-2,68 (c, 2H), 2,91-2,95 (t, 2H), 3,48-3,51 (t, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,30-7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H); MS (M+1⁺):

388,2.

Ejemplo 7: Yoduro de 4-(2-(3-(4-((1H-Indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)ureido)etil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io



5

A una mezcla de 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea (250 mg, 0,54 mmol) y K_2CO_3 (223 mg, 1,62 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió yoduro de metilo (83 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y el sólido precipitado se filtró y se lavó con éter de metil *tert*-butilo, para proporcionar cloruro de 4-(2-(3-(3-((1H-indol-3-il)metil)-2-butil-4-hidroxifenil)ureido)etil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (150 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ : 0,747-0,783 (t, 3H), 1,187-1,1,223 (m, 2H), 1,282-1,339 (m, 2H), 2,484-2,386 (m, 4H), 2,763 (m, 4H), 3,166-3,114 (m, 8H), 3,444 (s, 4H), 3,848 (s, 2H), 6,651-6,619 (m, 2H), 6,744-6,732 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,908-6,870 (m, 1H), 7,007-6,968 (m, 2H), 7,269-7,249 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,548-7,528 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,031 (s, 1H), 9,141 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

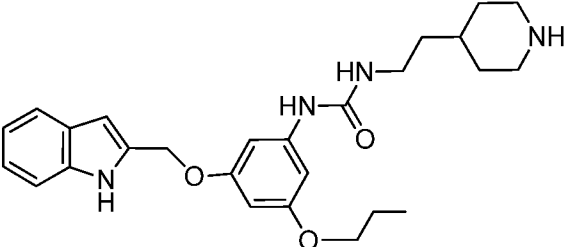
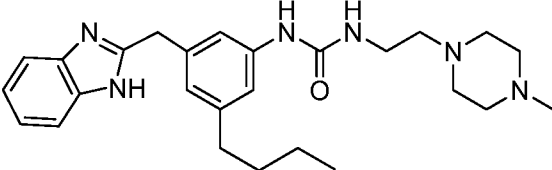
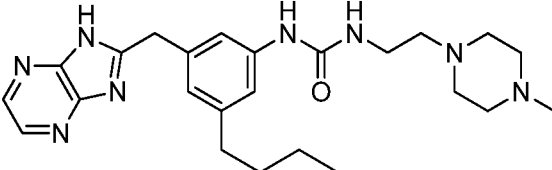
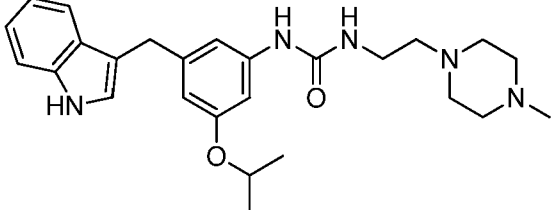
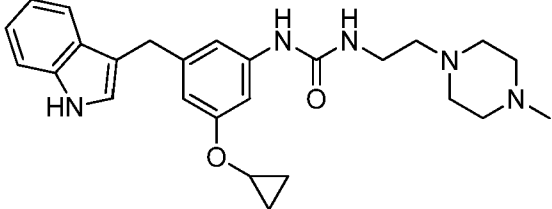
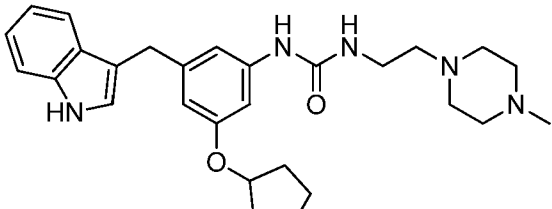
15

Los siguientes compuestos se pueden preparar usando métodos análogos a los descritos anteriormente en los esquemas generales y ejemplos.

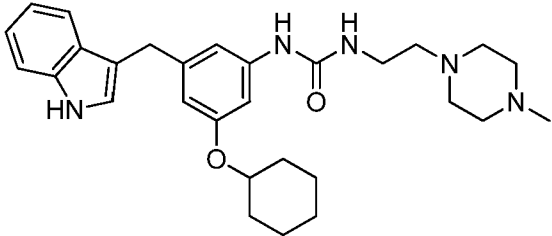
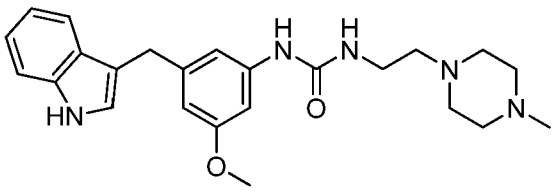
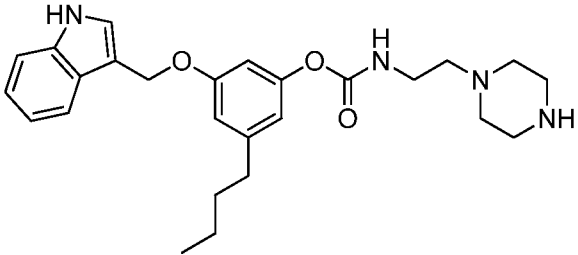
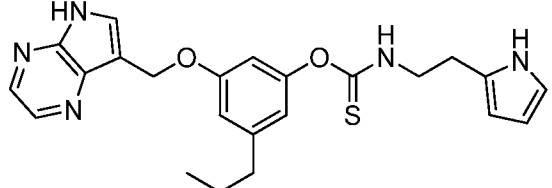
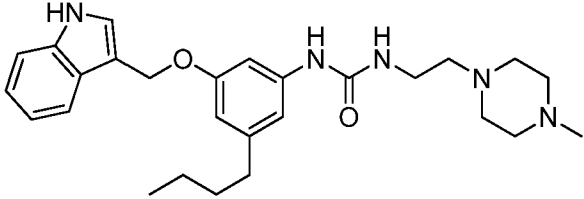
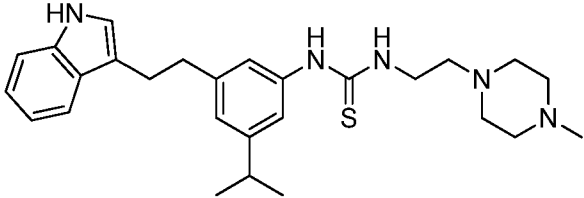
Ejemplo	Estructura química y Nombre
8	<p>1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea</p>
9	<p>1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea</p>

20

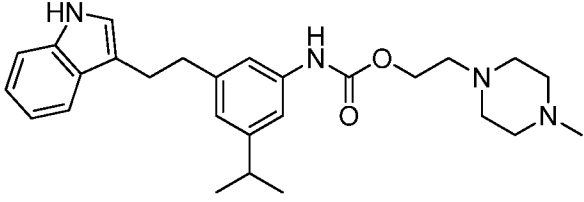
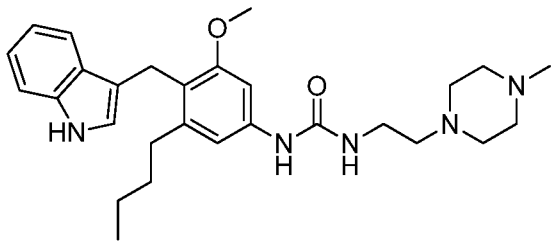
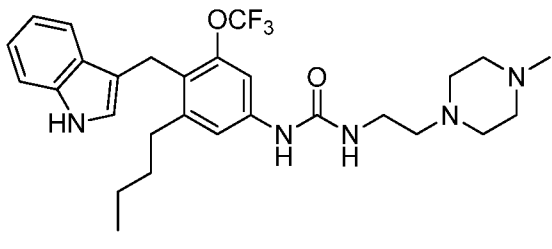
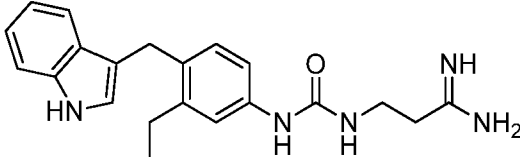
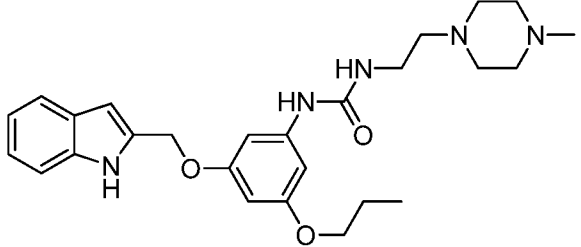
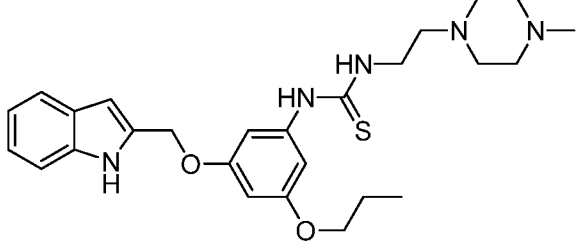
(continuación)

Ejemplo	Estructura química y Nombre
10	 <p data-bbox="491 607 1233 640">1-(3-((1H-indol-2-yl)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea</p>
11	 <p data-bbox="416 837 1308 869">1-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
12	 <p data-bbox="395 1066 1329 1099">1-(3-((1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
13	 <p data-bbox="448 1346 1273 1379">1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-isopropoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
14	 <p data-bbox="437 1617 1284 1648">1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-ciclopropoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
15	 <p data-bbox="426 1901 1295 1933">1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclopentiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>

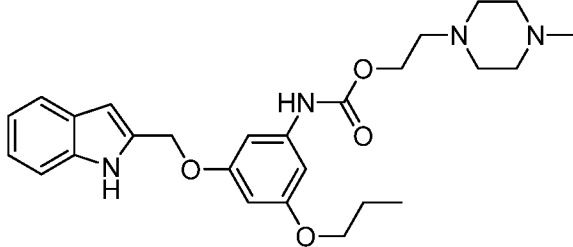
(continuación)

Ejemplo	Estructura química y Nombre
16	 <p>1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclohexiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
17	 <p>1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
18	 <p>(2-(piperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo</p>
19	 <p>O-(3-((5H-pirrol[2,3-b]pirazin-7-il)metoxi)-5-propilfenil) (2-(1H-pirrol-2-il)etil)carbamotioato</p>
20	 <p>1-(3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
21	 <p>1-(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-isopropilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura química y Nombre
22	 <p>(3-(2-(1H-indol-3-yl)etil)-5-isopropilfenil)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo</p>
23	 <p>1-(4-((1H-indol-3-yl)metil)-3-butil-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
24	 <p>1-(4-((1H-indol-3-yl)metil)-3-butil-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
25	 <p>3-(3-(4-((1H-indol-3-yl)metil)-3-etilfenil)ureido)propanimidamida</p>
26	 <p>1-(3-((1H-indol-2-yl)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea</p>
27	 <p>1-(3-((1H-indol-2-yl)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura química y Nombre
28	 <p data-bbox="427 600 1300 627">(3-((1H-indol-2-yl)methoxy)-5-propoxifenil)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo</p>

Ejemplo 26: Ensayos *in vitro* acelulares y celulares

Ensayo acelar. Se incubó α -sinucleína recombinante (10 μ M) a 37 °C durante 16 horas y después a 56 °C durante 6 horas con el compuesto de ensayo. Los experimentos de control se realizan con compuestos inactivos que no reconocen la α -sinucleína, con β y γ -sinucleína y una molécula mutante de α -sinucleína. Después de la incubación, la mezcla se pasa por un gel de SDS-PAGE, seguido de inmunotransferencia con anticuerpos anti- α -sinucleína. El Ejemplo 2 es capaz de inhibir la agregación de α -sinucleína en oligómeros de una manera dependiente de la concentración (Figura 1).

Ensayo celular. Una línea celular neuronal infectada con lentivirus (LV) que expresa α -sinucleína (tipo salvaje) o vector vacío (control) se expone a los compuestos de prueba a 0, 0,1, 1 y 10 μ M durante 24 horas. Las células se analizan para la agregación de α -sinucleína por inmunotransferencia y microscopía confocal. Por inmunotransferencia, en comparación con los controles, las células neuronales infectadas con L- α -sinucleína muestran altos niveles de expresión de monómero SIN (14 kDa), así como oligómeros consistentes con dímeros, trímeros y tetrámeros en las fracciones solubles e insolubles. Después del tratamiento con el Ejemplo 2, hubo una reducción del 50-60 % en los niveles de agregados en las diversas fracciones. El tratamiento con vehículo o con un compuesto inactivo de control no tuvo efectos en los niveles de α -sinucleína. De manera similar, mediante microscopio confocal, en comparación con el control vectorial vacío de LV, las células neuronales infectadas con LV- α -sinucleína mostraron altos niveles de acumulación de α -sinucleína (similar a lo que se observa en los cerebros de ratones SYN tg y pacientes con EP) (Figura 2). Después del tratamiento con el Ejemplo 2, hubo una reducción del 60-65 % en el nivel de agregados en los cuerpos celulares neuronales y las neuritas (Figura 2). El tratamiento con vehículo o con un compuesto inactivo de control no tuvo efectos en los niveles de α -sinucleína.

Las células neuronales que expresan altos niveles de α -sinucleína mostraron un crecimiento reducido de neuritas cuando se analizaron con un anticuerpo contra tubulina III. El tratamiento con el Ejemplo 2 (0,1 y 1,0 μ M) mejoró los efectos nocivos sobre la extensión de neuritas y mejoró la morfología celular (Figura 3A). El tratamiento con vehículo o con un compuesto inactivo de control no tuvo efectos protectores.

A continuación, para determinar los efectos sobre la actividad neuronal, las células se infectaron con LV- α -sinucleína durante 24 horas, se trataron con el Ejemplo 2 a 0, 0,01, 0,1 y 1 μ M durante 24 horas en medio sin suero, se cargaron con Fluo-4 o calceína y se analizaron por ensayo FLIPR para determinar los niveles de Ca^{2+} y calceína. En comparación con el control vectorial vacío de LV, las células neuronales infectadas con LV- α -sinucleína mostraron niveles de Ca^{2+} un 25-30 % más altos (Figura 3B). El tratamiento con el Ejemplo 2, de manera dependiente de la concentración, restauró los niveles de Ca^{2+} a los de las células no infectadas con LV- α -sinucleína (Figura 3B). El tratamiento con vehículo o con un compuesto inactivo de control no tuvo efecto sobre los niveles de Ca^{2+} . En comparación con el control vectorial vacío de LV, las células neuronales infectadas con LV- α -sinucleína mostraron una disminución del 50 % de la retención de calceína en el citoplasma (Figura 3C). El tratamiento con el Ejemplo 2, de manera dependiente de la concentración, revirtió el efecto de la α -sinucleína sobre los niveles de calceína (Figura 3C). El tratamiento con vehículo o con un compuesto inactivo de control no pudo restablecer los niveles de calceína. Finalmente, para examinar los efectos del Ejemplo 2 sobre la supervivencia neuronal, se realizó un ensayo de viabilidad celular MTT. Este estudio no mostró efectos tóxicos del Ejemplo 2 a dosis que oscilan entre 0,1-10 μ M, aunque se observó una toxicidad leve a 10 μ M (Figura 3D). Todos los ensayos acelulares y celulares se repitieron al menos 3 veces y los experimentos se realizaron de forma enmascarada para la identidad de la muestra.

Los datos para los compuestos probados en el ensayo de calceína de la integridad de la membrana se presentan en la siguiente tabla:

Ej.	Porcentaje de reversión de la alteración de la integridad celular mediada por α -Sin (compuesto de prueba 0,01 μ M)
1	26,8

(continuación)

Ej.	Porcentaje de reversión de la alteración de la integridad celular mediada por α -Sin (compuesto de prueba 0,01 μ M)
2	34,1
3	18,9
4	25,9
5	89,5
6	37,5
7	31,6

Ejemplo 27: Ensayo *in vivo*

La eficacia *in vivo* de los compuestos de prueba se evalúa en ratones transgénicos de α -sinucleína (Tg). Los ratones se analizan conductualmente, neuropatológicamente y bioquímicamente para determinar la agregación de α -sinucleína y la neurodegeneración. La sangre y el LCR se analizan para determinar los niveles de α -sinucleína y el compuesto de prueba por espectrometría de masas y RMN. Se usa un modelo de ratón Tg de EP que sobreexpresa la α -sinucleína humana de tipo salvaje bajo el promotor E Thy1 en un fondo mixto C57B16/DBA (Rockenstein et al., 2002) (referidos como ratones tg de la línea 61). Este ratón Tg desarrolla déficit motores progresivos similares a los de la EP e índices neuropatológicos (incluidos agregados de alfa-sinucleína y disminuciones en los marcadores sinápticos) a partir de los 3 meses de edad (Fleming *et al.*, 2004). Por consiguiente, los tratamientos comienzan en animales a los 3 meses de edad y comportamientos motores (actividad locomotora y prueba de rendimiento de haz redondo, así como las medidas neuropatológicas y bioquímicas para la agregación de α -sinucleína y la neurodegeneración) se evalúan después de 3 meses de tratamiento a los 6 meses de edad.

Administración del compuesto: Los compuestos de prueba se disuelven en una solución de vehículo y se administran a un volumen de 0,1 cc por 10 gramos de peso corporal. Los animales reciben una inyección intraperitoneal diaria de lunes a viernes de vehículo o 10 mg/kg de compuesto de prueba durante 90 días. Las evaluaciones de comportamiento se realizan a partir del día 80 del tratamiento o aproximadamente.

Aparato de actividad locomotora y procedimiento de prueba: Los datos de actividad locomotora se recopilan durante cuatro días consecutivos utilizando un sistema de monitor de actividad Kinder SmartFrame Cage Rack Station (Kinder Scientific, Poway, CA). El régimen de prueba de actividad locomotora consiste en cuatro sesiones (15 min ea) en cuatro días consecutivos. En cada día de prueba, cada animal individual se coloca en la cámara de prueba y luego la recopilación de datos comienza de inmediato. Los datos se procesan e importan a MS Excel para su posterior análisis y representación gráfica utilizando GraphPad Prism (software GraphPad, Inc., La Jolla, CA). Las medidas dependientes para la actividad locomotora espontánea analizada para cada animal incluyen cría de investigación, la distancia total recorrida, el % de tiempo que pasa en la periferia, el % de tiempo pasado en el centro y tigmotaxis. Las medias de los grupos derivan para cada medida y se analizan mediante un ANOVA de 2 vías con el genotipo y el grupo de tratamiento como factores entre sujetos. En caso de efectos o interacciones principales, se realizan comparaciones *post hoc* usando la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. El criterio para la significación estadística es $p < 0,05$.

Aparato de haz redondo y procedimiento de prueba: Los datos de haz redondo se recopilan utilizando un aparato hecho a medida que consta de 2 varillas de plástico Delrin® acetel extraíbles (3 y 1 cm de diámetro) en un marco acrílico liso elevado de 17,5 a 22,5 cm por encima de un banco de pruebas. Cada animal se prueba consecutivamente para tres ensayos en cada haz de 1 metro A (3 cm) y D (1 cm) con un breve descanso entre cada ensayo. Usando un contador manual, el experimentador cuenta cada deslizamiento obvio de la pata más allá de la línea marcada. Además, se registra la distancia hacia adelante recorrida (evaluada usando secciones marcadas de 10 cm en el lado del haz y luego asignada una puntuación) y la latencia hasta la caída (60 segundos como máximo) para cada ensayo para cada animal. El ensayo termina cuando el animal se cae de la viga, alcanza el tiempo máximo permitido (60 segundos) o recorre la distancia completa. Los datos sin procesar se registran a mano y luego se introducen en MS Excel para su posterior análisis y gráficos con GraphPad Prism (software GraphPad, Inc., La Jolla, CA). Las medidas dependientes para el rendimiento en cada viga de diámetro incluyen: # de resbalones de la pata, la distancia recorrida y la latencia hasta la caída. Estas medidas se determinan para cada animal y se presentan como la media \pm el error estándar de la media (SEM). Las medias grupales se determinan para cada medida y se analizan mediante un ANOVA de 2 vías con el genotipo y el grupo de tratamiento como factores entre sujetos. En caso de efectos o interacciones principales, se realizan comparaciones *post hoc* usando la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. El criterio para la significación estadística es $p < 0,05$.

Neuropatología: Al finalizar las evaluaciones de comportamiento y el tratamiento, se realizan métodos de recolección de tejidos, procesamiento y de imagen como se ha descrito anteriormente (Masliah et al., 2000). Brevemente, los cerebros y los tejidos periféricos se extirpan y se dividen sagitalmente. El hemisferio derecho se fija posteriormente en 4 % de PFA tamponado con fosfato (pH 7,4) a 4 °C durante 48 horas para el análisis neuropatológico, mientras que el hemisferio izquierdo se congela rápidamente y se almacena a -70 °C para su posterior análisis de ARN y proteínas. Los hemisferios fijados en gotas se seccionan en serie en secciones coronales de 40 μ M de grosor utilizando un

vibratomo. Las secciones se hacen flotar libremente y se incuban durante la noche a 4 °C con anticuerpos primarios. Para confirmar la especificidad de los anticuerpos primarios, se realizan experimentos de control en los que las secciones se incuban durante la noche en ausencia de anticuerpo primario (eliminado), suero preinmune o anticuerpo primario preadsorbido durante 48 horas con un exceso de 20 veces del péptido correspondiente. Los estudios de inmunomarcado de alfa-sinucleína se llevan a cabo utilizando anticuerpos policlonales de conejo anti-alfa-sinucleína (1:1000; Millipore, Temecula, CA) con estudios de oligómeros realizados después de la digestión de proteinasa K. Los estudios de inmunomarcado de marcadores relevantes para la neurodegeneración utilizan anticuerpos (Millipore, Temecula, CA) contra NeuN (1:1000, ABN78), MAP2 (1:40, AB5622), sinaptofisina (1:100, MAB5258) y GFAP (1:500, AB5804). Las imágenes y el análisis se realizan en secciones codificadas de ratones tg y no tg, según lo descrito previamente por Masliah y colegas (Masliah et al., 2000).

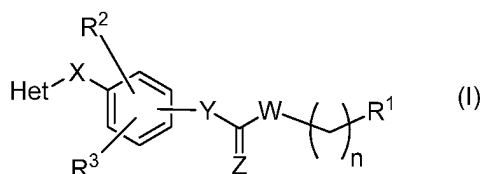
Análisis de proteínas Western blot *ex vivo*: El procesamiento de las fracciones citosólicas (solubles) y de membrana (insolubles) de los homogeneizados de cerebro de ratón se realiza como se ha descrito previamente (Hashimoto et al., 2001) para el análisis SDS-PAGE. Brevemente, para cada fracción, se cargan 20 µg por carril usando 4-12 % de geles de Bis-Tris (Invitrogen, Carlsbad, CA). A la electroforesis en membranas PDGF (Millipore, Temecula, CA) le sigue: (1) bloqueo, (2) incubación con anticuerpos primarios; (3) incubación con anticuerpos secundarios; (4) visualización de ECL (PerkinElmer, Wellseley, MA); (4) pruebas de imagen y análisis usando un sistema de imágenes en gel VersaDoc (Bio-Rad, Hercules, CA) con representación gráfica y análisis estadísticos usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

Referencias para los procedimientos biológicos:

- 1) Fleming SM, Salcedo J, Fernagut PO, Rockenstein E., Masliah E., Levine MS, Chesselet MF (2004) Early and progressive sensorimotor anomalies in mice overexpressing wild-type human alpha-synuclein. *J Neurosci.*, 24(42):9434-40.
- 2) Hashimoto M, Rockenstein E., Mante M, Mallory M, Masliah E (2001) beta-Synuclein inhibits alfa-synuclein aggregation: a possible role as an anti-parkinsonian factor. *Neuron*, 32(2):213-23.
- 3) Masliah E, Rockenstein E., Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M., Takeda A, Sagara, Sisk A, Mucke L (2000) Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 287:1265-1269.
- 4) Rockenstein E, Mallory M, Hashimoto M., Song D, Shults CW, Lang I, Masliah E (2002) Differential neuropathological alterations in transgenic mice expressing alpha-synuclein from the platelet-derived growth factor and Thy-1 promoters. *J Neurosci Res.*, 68(5):568-78.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

en la que:

10 Het es un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R^a;

en donde cada R^a es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi

C₁₋₄ o haloalcoxi -C₁₋₄;

X es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂O-;

15 uno de W e Y es NH y el otro es O o NH;

Z es O o S;

R¹ es -NR^bR^c; guanidino; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R^d; o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros, en el que al menos un átomo del anillo es un N, y dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes R^e;

20 en donde R^b y R^c son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₄;

cada R^d es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi -C₁₋₄; y

cada R^e es independientemente hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄ o -CO₂alquilo C₁₋₄;

25 n es 2;

R² está ausente o es hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi; y

R³ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalcoxi C₃₋₈, en donde dicho cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi -C₁₋₄;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Het es 1H-indolilo, 1H-bencimidazolilo, 5H-pirrolol[2,3-b]pirazinilo o 1H-imidazo[4,5-b]pirazinilo.

35 3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es O e Y es NH.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es NH e Y es O.

40 5. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W e Y son ambos NH.

45 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es O.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es: amino, metilamino, dimetilamino, o guanidino; o un pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo o tetrazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^d; o un pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo o dioxo-tiomorfolinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^e.

55 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es: amino o guanidino; o un pirrolilo, imidazolilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄.

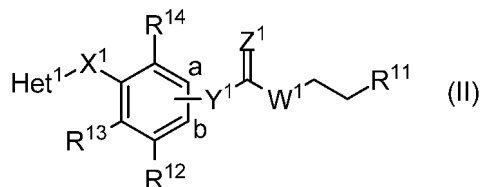
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² está ausente o es OH.

60 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que R³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es etilo, propilo, isopropilo, butilo, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula II:



10 en la que:

Het¹ es heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N;

X¹ es -(CH₂)₁₋₂- o -CH₂O-;

uno de W¹ e Y¹ es NH y el otro es O o NH;

Y¹ está unido al fenilo en las posiciones "a" o "b";

Z¹ es O o S;

R¹¹ es amino; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N; o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros en el que al menos un átomo del anillo es un N y dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄; cuando Y¹ está unido en la posición "a" del anillo fenilo,

R¹² es alquilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃ o cicloalcoxi C₃₋₇;

R¹³ es H o hidroxil; y

R¹⁴ es H;

y cuando Y¹ está unido en la posición "b" del anillo fenilo,

R¹² es H;

R¹³ es alquilo C₂₋₄; y

R¹⁴ es H o hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado entre:

(1) 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo;

(2) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(3) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(4) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-aminoetil)urea;

(5) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea;

(6) 1-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)urea;

(7) Yoduro de 4-(2-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-hidroxifenil)ureido)etil)-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo;

(8) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea;

(9) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(piperazin-1-il)etil)urea;

(10) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(piperidin-4-il)etil)urea;

(11) 1-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(12) 1-(3-((1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)metil)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(13) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-isopropoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(14) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-ciclopropoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(15) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclopentiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(16) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-(ciclohexiloxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(17) 1-(3-((1H-indol-3-il)metil)-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(18) (2-(piperazin-1-il)etil)carbamato de 3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenilo;

(19) O-(3-((5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-il)metoxi)-5-propilfenil)(2-(1H-pirrol-2-il)etil)carbamato;

(20) 1-(3-((1H-indol-3-il)metoxi)-5-butilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(21) 1-(3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-isopropilfenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea;

(22) (3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-isopropilfenil)carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil);

(23) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-metoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(24) 1-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-butil-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(26) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)urea;

(27) 1-(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)tiourea; y

(28) 2-(4-metilpiperazin-1-il)etil(3-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-propoxifenil)carbamato;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto que es:

5 (25) 3-(3-(4-((1H-indol-3-il)metil)-3-etilfenil)ureido)propanimidamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende:

10 (a) al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como medicamento.

15 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia fronto-temporal, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia por EP, la atrofia multisistémica o la esclerosis lateral amiotrófica.

Figura 1

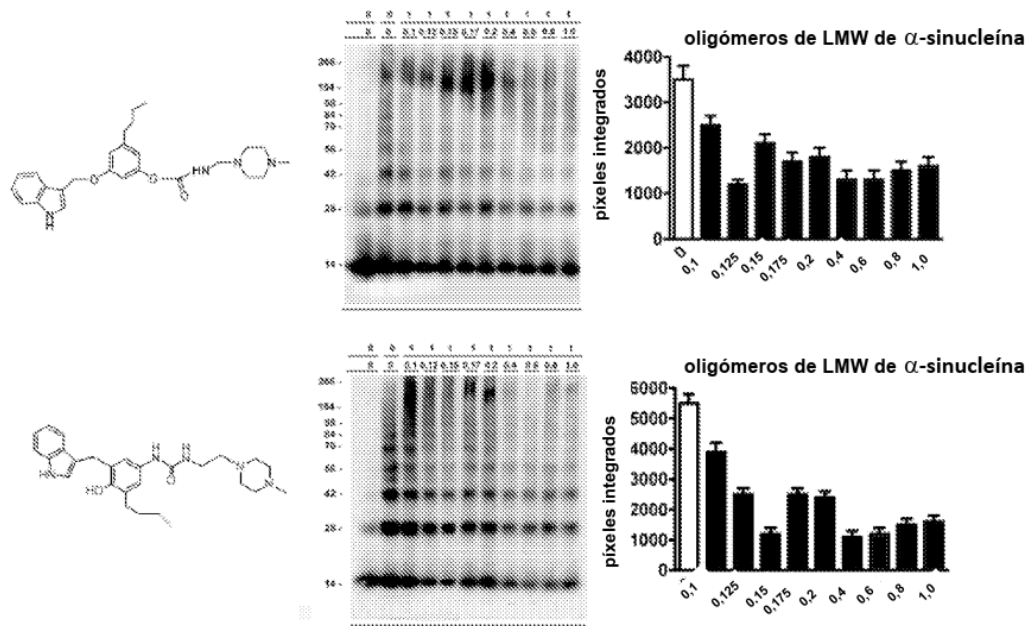


Figura 2

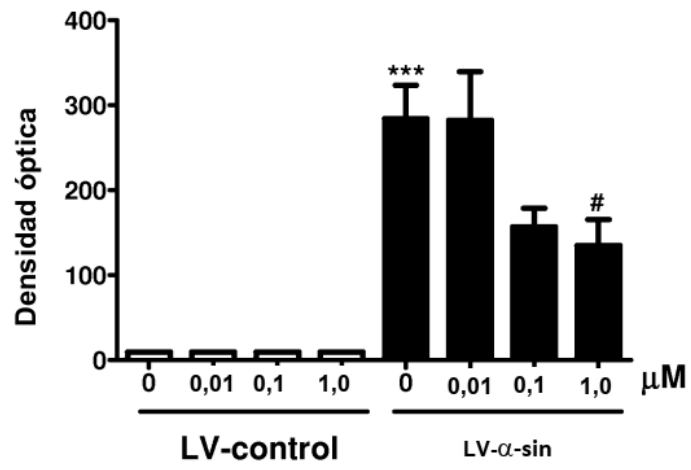
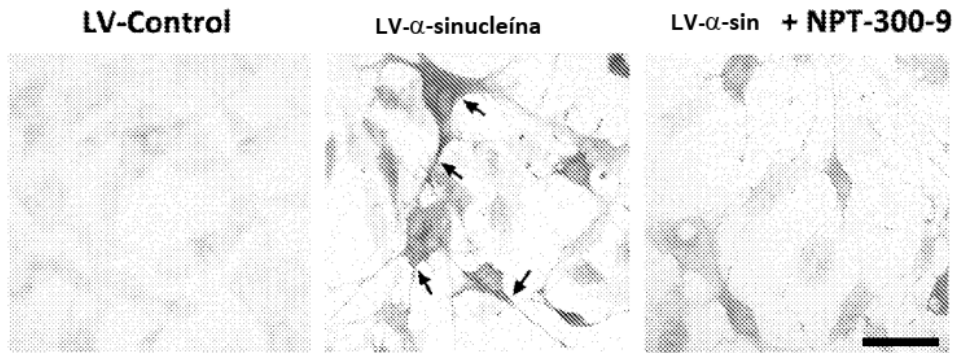


Figura 3

