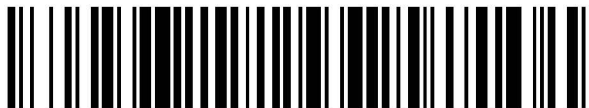


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 954**

21 Número de solicitud: 201731044

51 Int. Cl.:

C07D 209/14 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.08.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.02.2019

71 Solicitantes:

CENTRO DE ENSEÑANZA UNIVERSITARIA SEK, S.A. (74.0%)
Castillo de Alarcón, 49, Urbanización Villafranca del Castillo
28692 VILLANUEVA DE LA CAÑADA (Madrid) ES y
AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS, M.P. (26.0%)

72 Inventor/es:

LÓPEZ MUÑOZ, Francisco;
MARCO CONTELLES, José Luis;
STARK, Holger;
HAGENOW, Stefanie y
RAMSAY, Rona R.

74 Agente/Representante:

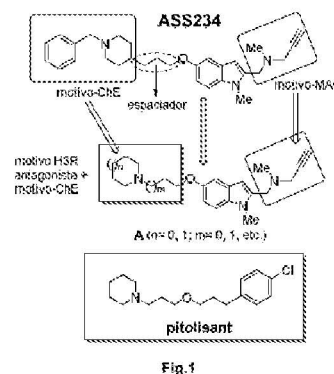
AZNÁREZ URBIETA, Pablo

54 Título: **Nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina 3, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que los contienen**

57 Resumen:

Nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina 3, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina H3, al procedimiento para su obtención, a las composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados y a su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y del sistema nervioso central.



ES 2 701 954 A1

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina 3, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina H3, al procedimiento para su obtención, a las composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados y a su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y del sistema nervioso
10 central.

Más concretamente, la invención describe la preparación y estudio como inhibidores multidiana de las enzimas monoaminooxidasas A y B, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, y antagonistas del receptor de histamina H3, con capacidad antioxidante, de una nuevos derivados de *N*-metil-*N*-{[(1-metil-
15 5-alcoxi)-1*H*-indol-2-il]metil}prop-2-ino-1-amina, así como su aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica, para la producción de fármacos con el fin de curar, detener o paliar enfermedades del sistema nervioso central y neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia y trastornos y
20 alteraciones del sueño.

Así, en un primer aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina H3. Igualmente, en un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento
25 para la preparación de dichos compuestos. En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de estos derivados para la preparación de medicamentos con el fin de curar, detener o paliar enfermedades del sistema nervioso central y neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia y trastornos y
30 alteraciones del sueño.

Entre las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma y causa más común de pérdida de memoria y otros defectos cognitivos, tales como la desorientación, depresión, incapacidad para realizar las tareas más comunes y cotidianas de la vida diaria, que se diagnostican entre los ancianos y miembros de la llamada tercera edad (Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M. N. *Engl. J. Med.* 2010, 362, 329–344).

La EA se caracteriza por una serie de procesos patológicos altamente interconectados que se traducen, desde el punto de vista biológico y bioquímico, en la acumulación y agregación de una cantidad anormal de depósitos extracelulares del péptido beta-amiloide ($A\beta$) que originan las placas seniles, la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares, compuestos por proteína la tau-hiperfosforilada, y que finalmente, desencadenan procesos de muerte neuronal (Bartus, R. T.; Dean, R. L.; Beer, B.; Lippa, A. S. *Science* 1982, 217, 408–414).

En la búsqueda para conocer y entender los mecanismos que conducen a la neurodegeneración, y, por lo tanto, diseñar y encontrar nuevas y más eficientes terapias para su tratamiento, factores como la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación, y el estrés oxidativo (von Bernhardi, R.; Eugenin, J. *Antioxid. Redox Signal.* 2011, 16, 974–1031) se han identificado como los principales y más determinantes en el progreso y desarrollo de la EA. En efecto, se ha evidenciado que la presencia y formación de placas seniles conduce a un incremento en el número y actividad tóxica de las especies reactivas de oxígeno (ROS en inglés) que causan daño en el núcleo, a nivel mitocondrial y actuando sobre proteínas citoplasmáticas neuronales. Es por ello que la estrategia antioxidante planteada en el desarrollo de nuevos fármacos, para las enfermedades de la edad, como la EA, se considera de máxima importancia e interés (Rosini, M.; Simoni, E.; Milelli, A.; Minarini, A.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 2821–2831).

La terapia que se administra actualmente a los pacientes con EA es básicamente sintomática, y paliativa, lo cual ralentiza su desarrollo, pero no la cura. Así, en las últimas décadas, la aproximación colinérgica ha situado cuatro fármacos en el mercado para el tratamiento de la enfermedad, caracterizándose por ser inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), aumentando la neurotransmisión en las

sinapsis colinérgicas del cerebro, y paliando el déficit cognitivo, al impedir la hidrólisis, y consecuentemente, restaurando el nivel del neurotransmisor acetilcolina (Villarroya, M. et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* **2007**, *16*, 1987-1998). Además de su función en la transmisión colinérgica, la AChE tiene otras funciones relacionadas con la diferenciación neuronal, la adhesión celular y la agregación de A β . Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la AChE favorece la formación de agregados de A β , dando lugar a complejos AChE-A β que son más tóxicos que el propio A β aislado. Puesto que el punto de adhesión entre la enzima y el péptido se localiza en el sitio periférico del enzima (PAS). Por tanto, los inhibidores duales de AChE (Fernández-Bachiller, M. I. et al. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 828-841; Muñoz-Torrero, D. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2433-2455), capaces de interactuar simultáneamente en el sitio catalítico central y el PAS, serían de gran interés en la terapia de la EA, puesto que pueden paliar las deficiencias cognitivas y detener la neurotoxicidad relacionada con el A β (de Ferrari, G. V. et al. *Biochemistry* **2001**, *40*, 10447-10457).

La inhibición de las enzimas monoaminoxidasas (MAO), se ha planteado como una interesante diana farmacológica para el diseño de nuevos fármacos y abordaje del posible tratamiento de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, dado que durante la reacción de desaminación de las aminas neurotransmisoras, como adrenalina, dopamina y serotonina, catalizada por las MAOs, se genera peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que es una fuente de ROS, agentes responsables del estrés oxidativo y que afectan muy negativamente a las neuronas en el inicio y transcurso de estas patologías (Schneider, L. S. et al. *Am. J. Psychiatry* **1993**, *18*, 321-323; Marin, D. B. et al. *Psychiatry Res.* **1995**, *58*, 181-189; Alper, G. et al. *Eur. Neuropharmacol.* **1999**, *9*, 247-252).

Otra interesante estrategia conocida y planteada para el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de la EA es la búsqueda e identificación de antagonistas del receptor de histamina H₃ (H₃R). H₃R se expresa predominantemente en el sistema nervioso central (SNC), donde funciona como auto-receptor, modulando la liberación de histamina, y como hetero-receptor, regulando la liberación de múltiples neurotransmisores. Es por ello que los

antagonistas de H3R son potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de déficits cognitivos asociados con diversas patologías, entre las que se encuentra la EA (Łazewska, D.; Kiec-Kononowicz, K. *Expert Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 89-111; Saad, A.; Sadeq, A.; Jalal, F.; Stark, H. *Behav. Brain Res.* **2016**, *312*, 415-5 430).

Dado que H3R está implicado en la regulación central de los niveles de histamina (Walter, M.; Stark, H. *Front. Biosci. Schol. Ed.* **2012**, *4*, 461-488), y otros neurotransmisores (serotonina, dopamina y norepinefrina) (Ellenbroek, B. A.; Ghiabi, B. *Trends in Neurosciences* **2014**, *37*, 191-199), está considerado como una herramienta farmacológica de primer orden para el desarrollo de fármacos para las enfermedades del SNC, como es el caso del antagonista H3R pitolisant (WAKIX®), aprobado en 2016 por la *Agencia Europea del Medicamento* para el tratamiento de la narcolepsia, y en desarrollo e investigación para el tratamiento del sueño y otros desórdenes cognitivos (Schlicker, E.; Kathmann, N. In *The Histamine H3 Receptor*; Leurs, R., Timmerman, H., Eds.; A target for new drugs; Elsevier Science B.V., 1998; pp 13–26).

En este contexto, en la literatura se ha descrito la propargilamina ASS234 (Bolea, I. et al. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8251-8270) (Figura 1), como molécula capaz de inhibir las MAO, impidiendo la oxidación catalítica de las aminas biógenas, deficitarias en los cerebros de los pacientes con EA, y de evitar la formación de H₂O₂, el punto de partida para la génesis de ROS *via* reacción de Fenton y Haber-Weiss en presencia de biometales (Zheng, H. et al. *J. Neurochem.* **2005**, *95*, 68–78). Por otro lado, la molécula ASS234 es un inhibidor reversible, del tipo mixto, potente y selectivo de AChE.

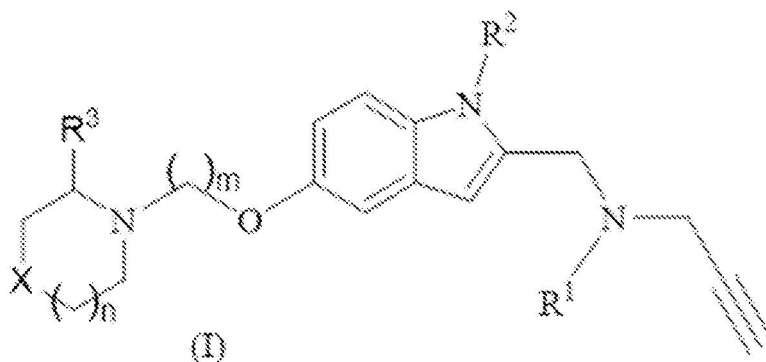
Aunque se conocen compuestos que se presentan como antagonistas de H3R e inhibidores de AChE (Petroianu G, Arafat K, Sasse BC, Stark H. *Pharmazie* **2006**, *61*, 179-182; Bembenek, S. D. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2968–2973; Morini, G. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9911–9924; Darras, F. H. et al. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 225–242; Bajda, M. et al. *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 591–597), o antagonistas de H3R e inhibidores de la agregación de Aβ, quelantes

de metales y “scavengers” de ROS (Sheng, R. et al. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, 7, 69-81). Lo que es absolutamente novedoso y original y hasta ahora no descrito en la literatura, y será el objeto de la presente patente, son las moléculas multidiana (León, R.; Garcia, A. G.; Marco-Contelles, J. *Med. Res. Rev.* **2013**, 33, 139–189) del tipo tripotente capaces de modular el receptor H3R, mostrando capacidad para inhibir las MAO y ChEs, con capacidad antioxidante, lo que constituye una original aproximación terapéutica para el desarrollo de moléculas para el potencial tratamiento de enfermedades del SNC, y neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia y alteraciones y trastornos del sueño.

En la figura 1 se ofrece un ejemplo ilustrativo del diseño que se ha usado para algunos de los posibles nuevos productos de la invención de tipo **A**, a partir de la molécula ASS234, tras modificación estructural y funcional simple, juiciosa y racional, se ha incorporado el farmacóforo antagonista de H3R más el motivo ChE, compuesto por una amina terciaria en la parte *oeste* de la molécula, conectada con un espaciador a la parte *este* de la molécula, donde se localiza el motivo-MAO de propargilamina. De hecho, las cicloalquilaminas, como la piperidina, conectadas *via* una cadena de (propiloxi)fenilo, a una arbitraria y flexible región en la parte *este* de la molécula, funcionan como motivos antagonistas H3R bien conocidos y explotados, como en pitolisant, irdabisant o JNJ-5207852 (Wingen, K.; Stark, H. *Drug Disc. Today Techn.* **2013**, 10, e483-e489; Celanire, S. et al. *Drug Discov Today.* **2005**, 10, 1613-27).

En un primer aspecto, la invención proporciona nuevos derivados *N*-metil-*N*-{[(1-metil-5-alcoxi)-1*H*-indol-2-il]metil}prop-2-ino-1-amina con capacidad antioxidante que combinan la inhibición de las enzimas monoaminooxidasas y colinesterasas y la interacción con el receptor de histamina H3, y que, por ello, son inhibidores multipotentes de las enzimas monoaminooxidasas A y B, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa y antagonistas del receptor de histamina H3,

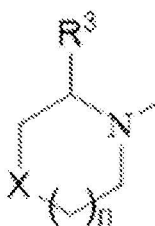
Así, de acuerdo con este primer aspecto de la invención, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



donde,

el símbolo $()_m$ representa una cadena alquilo lineal compuesta por m grupos $-CH_2$, pudiendo variar m entre 0 y 6;

5 el símbolo $()_n$ representa un grupo $-CH_2$, pudiendo variar n entre 0 y 6, de forma



que la parte cíclica del compuesto de fórmula (I) puede estar constituida por un ciclo de 4 miembros de anillo ($n=0$), de 5 miembros de anillo ($n=1$), de 6 miembros de anillo ($n=2$) y así sucesivamente hasta 10 miembros de anillo ($n=6$);

10 R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, entre H o alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

15 R^3 se selecciona entre H, $-OR^4$, N, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^5$, $-C=NR^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4R^5$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NO_2$, $-N=CR^4R^5$, halógeno o alquilo (C_1-C_{10}), seleccionándose R^4 y R^5 entre H, alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, alqueno lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y arilo (heteroarilo) sustituido o no sustituido;

X es CH_2 , O, S, Se, NR^6 , seleccionándose R^6 entre H, alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, alqueno lineal o ramificado,

sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y arilo (heteroarilo) sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuesto libre y/o de sal fisiológicamente aceptable
5 y/o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

En el sentido de la presente invención, el concepto "estereoisómero simple" significa preferentemente un enantiómero o diastereoisómero individual. En el sentido de esta invención, el concepto "mezcla de estereoisómeros" significa un racemato y mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier
10 proporción de mezcla.

En el sentido de esta invención, el concepto "sal fisiológicamente aceptable" comprende una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido o base fisiológicamente aceptable.

En el sentido de esta invención, una sal fisiológicamente aceptable de al menos un
15 compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido fisiológicamente aceptable se refiere preferentemente a una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención con al menos un ácido inorgánico u orgánico que es fisiológicamente aceptable, en particular si se utiliza en seres humanos y/u otros mamíferos. Ejemplos de ácidos fisiológicamente aceptables son
20 los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico,
25 ácido aspártico, siendo especialmente preferentes los ácidos oxálico y clorhídrico, así como los correspondientes mono- o bis-oxalatos o clorhidratos.

En el sentido de esta invención, una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos una base fisiológicamente aceptable se refiere preferentemente a una sal de al menos un
30 compuesto de acuerdo con la presente invención, como anión, con al menos un catión preferentemente inorgánico que es fisiológicamente aceptable, en particular si se utiliza en seres humanos y/u otros mamíferos.

En el sentido de esta invención, el concepto "solvato fisiológicamente aceptable" comprende preferentemente un aducto de un compuesto de acuerdo con la presente invención y/o una sal fisiológicamente aceptable de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención con distintos equivalentes
5 moleculares de uno o más disolventes. Ejemplos de disolventes fisiológicamente aceptables son: agua, alcoholes, ésteres, éteres o cetonas. Los hidratos son solvatos particularmente preferentes.

En la presente descripción, el término "alquilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono,
10 preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo,
15 amino, nitro, mercapto y alquiltio, donde los grupos alquilo de estos sustituyentes se seleccionan de entre alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, alqueno lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

En la presente descripción, el término "halógeno" se refiere a cualquier halógeno F,
20 Cl, Br y I.

En la presente descripción, el término "cicloalquilo" se refiere a cada uno de los radicales derivados de los cicloalcanos, de fórmula general C_tH_{2t-1} , siendo *t* de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4.

En la presente descripción, el término "alqueno" es un grupo derivado de un alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de
25 carbono, que incluye un enlace doble C=C por eliminación de uno de sus átomos de hidrógeno.

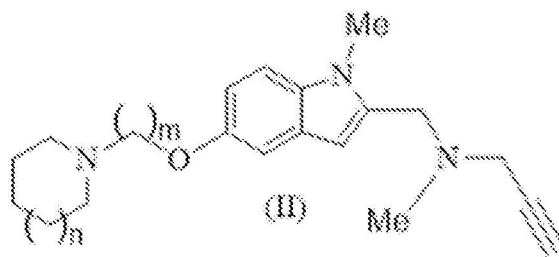
En la presente descripción, el término "arilo" se refiere a un derivado de hidrocarburo aromático, tal como, sin limitarse a, fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo
30 o antracilo, y el término heteroarilo se refiere a un grupo aromático cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1 y en caso apropiado también 2, 3, 4 o 5

heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en S, N y O.

En una realización preferente del compuesto de fórmula (I) R^3 es H.

En otra realización preferente, R^1 y R^2 son, independientemente entre sí, un grupo alquilo(C_1 - C_4) lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

En otra realización preferente de los compuestos de la invención, éstos están representados por la siguiente fórmula (II), donde R^3 es H, X es CH_2 y R^1 y R^2 son ambos un grupo metilo y m y n son un número entero de 0 a 6 tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I)



10

Son especialmente preferentes los compuestos de fórmula (II) seleccionados de entre

- *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina
- 15 • *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina
- *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina
- *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-
- 20 1-amina
- *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-((5-(piperidin-1-il)pentil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina.

Es particularmente preferente el compuesto de fórmula (II) que es *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención y los estereoisómeros correspondientes y las sales y solvatos respectivos son toxicológicamente seguros y, en consecuencia, son adecuados como ingredientes farmacológicamente activos en composiciones farmacéuticas.

Así, en otro aspecto de la presente invención, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y opcionalmente al menos un adyuvante, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable y/o, en caso apropiado, uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para ser administrada a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y bebés.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede preparar como una forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de píldoras o gránulos, en caso apropiado comprimida en pastillas, decantada en cápsulas o suspendida en un líquido, y ser administrada como tal.

Además de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, en caso apropiado en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de su racemato o en forma de mezclas de los estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier
5 proporción de mezcla deseada, o en caso apropiado en forma de una sal correspondiente, o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener convencionalmente otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente aceptables.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser
10 utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas, que se pueden seleccionar, por ejemplo, entre el grupo consistente en excipientes, materiales de carga, disolventes, diluyentes, sustancias tensioactivas, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de
15 deslizamiento, lubricantes, aromatizantes y aglutinantes.

La selección de los adyuvantes fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de los mismos dependen de la forma de administración de la composición farmacéutica, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o rectal. Las
20 preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, gránulos, píldoras, gotas, jugos y jarabes son adecuadas preferentemente para la administración vía oral; las soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y también espráis son adecuados preferentemente para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos de acuerdo con la invención utilizados en la
25 composición farmacéutica de acuerdo con la invención en un depósito, en una forma disuelta o en un apósito, y en caso apropiado habiendo añadido otros agentes que favorecen la penetración en la piel, son preparados adecuados para administración percutánea. Las formas de preparación administrables vía oral o
30 percutánea también pueden liberar el compuesto respectivo de acuerdo con la invención de forma retardada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procesos convencionales conocidos en la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. R. Gennaro (Editor), Edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular en el volumen 8, capítulos 76 a 93.

En una realización particular, dicha composición farmacéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable, preferentemente para la administración vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sales o isómeros de los mismos se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, con un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I).

La cantidad de los respectivos compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) arriba mostrada a administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente,

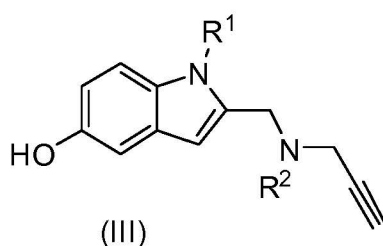
En una realización especialmente preferente, los compuestos de la invención se administran en forma de sales mono- o bis-oxalato o clorhidrato de los correspondientes derivados, en dosis de 6,0 mg/Kg a 10,00 mg/Kg de peso corporal del paciente, en particular en dosis de 6,7 mg/Kg a 9,3 mg/Kg.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como el descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento para el
5 tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o del sistema nervioso central.

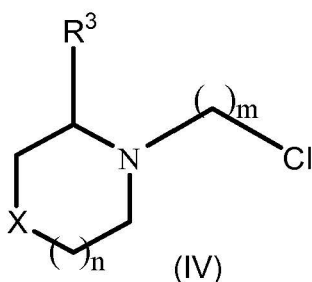
En una realización preferida, la enfermedad neurodegenerativa o del sistema nervioso central se selecciona entre demencia senil, demencia cerebrovascular, déficit cognitivo leve, desórdenes de déficit de atención, enfermedades neurodegenerativas asociadas a agregaciones de proteínas aberrantes como la
10 enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia y trastornos y alteraciones del sueño. En una realización especialmente preferente, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de
15 Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula (I), que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III)



donde R¹, R² se definen como anteriormente

20 con un compuesto de fórmula (IV):



5 donde R^3 , X, n y m se definen como anteriormente,

llevándose a cabo la reacción en un disolvente polar tal como dimetilformamida anhidra, bajo atmósfera de argón, con adición de hidruro sódico.

Síntesis general de los compuestos de fórmula (I)

A una disolución del compuesto de fórmula (III) (1 mmol) y del clorhidrato de la
 10 cicloalquilamina de fórmula (IV) (1 eq.) correspondientes en dimetilformamida (DMF) seca (0,08 M), bajo argón, se añadió NaH (3 eq., 60% dispersión en aceite mineral) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución saturada acuosa de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc varias veces. La fase orgánica
 15 reunida se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó a sequedad, a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/ EtOAc, 10-50%) para obtener los compuestos deseados de fórmula (I).

Ejemplos

20 A continuación se ilustra la invención mediante ejemplos y ensayos realizados que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

Todos los disolventes anhidros se destilaron usando un sistema de purificación de disolventes *Pure solv* modelo PS-400-3-MD. Los puntos de fusión (no están
 25 corregidos), y se han medido en un microscopio de tipo Kofler (Reicher Jung Thermovar). Los espectros de RMN de 1H y RMN de ^{13}C , se realizaron en un aparato Varian Inova-300 (300 MHz), Mercury-400 (400 MHz), Varian Inova-400

(400 MHz) y Unity-500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referenciados a la señal residual del disolvente utilizado [CDCl₃: 7.27 (D), 77.2 (C) ppm; CD₃OD: 4.84 (D), 49.05 (C) ppm]. La multiplicidad de las señales: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete, q, quintuplete; m, multiplete), br significa ancho, el número de protones (deducidos por integración), el valor de las constantes de acoplamiento *J* (en hercios) y la asignación estructural, inferida del estudio de experimentos bidimensionales (¹H,¹H-COSY, ¹H, ¹³C-HSQC, ¹H,¹³C-HMBC). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro LC/MS HP-1100MSD con fuentes de ionización APCI y API-ES. Asimismo, en los casos indicados los espectros se registraron por impacto electrónico en un espectrómetro HP-5873MSD de inyección de muestra por sonda directa. Los espectros de infrarrojo se adquirieron en un aparato Perkin-Elmer Spectrum One en pastilla de KBr. Las bandas más significativas se indican en cm⁻¹. Los análisis elementales se han realizado con un analizador Heraeus CHN-O Rapid y se expresan en tantos por ciento. Las separaciones cromatográficas se han realizado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (0.063-0200nm) a presión (flash) y en gradiente, utilizando como eluyente las mezclas detalladas en cada caso, o por cromatotrón (cromatografía acelerada centrífuga radial) modelo 7924 con placas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄₋₃₆₆. Para la cromatografía en capa fina se han usado cromatofolios PL. de gel de sílice Merck F244.

Ejemplo 1: Síntesis de *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-prop-2-in-1-amina

Siguiendo la síntesis general de los compuestos de fórmula (I), a una disolución de 1-metil-2-((metil(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1*H*-indol-5-ol (Cruces, M. A.; Elorriaga, C.; Fernández-Álvarez, E. Acetylenic and allenic derivatives of 2-(5-benzyloxyindolyl) and 2-(5-hydroxyindolyl)methylamines: synthesis and in vitro evaluation as monoamine oxidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 33-41) (120 mg, 0,52 mmol) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (89,1 mg, 0,52 mmol) en DMF seca (7 ml), bajo argón, se añadió lentamente NaH (38 mg, 1,56 mmol, 60% dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió

una disolución saturada acuosa de NH_4Cl (50 ml), y se extrajo con EtOAc varias veces (3x200 ml). La fase orgánica reunida se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó a sequedad, a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en
 5 columna (hexano/EtOAc, 10-50%) para obtener el compuesto citado en el título (121 mg, 71%) aislado como un aceite amarillo:

$R_f = 0,39$ (hexano/AcOEt, 70%);

IR (KBr) ν 3433, 2955, 2620, 2126, 1724, 1625, 1487, 1405, 1279, 1209 cm^{-1} ;

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,81
 10 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,49-4,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,46 ($J = 4,9$ Hz, 2H), 3,49-3,44 (m, 4H), 3,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,27-2,11 (m, 4H);

^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 151,5, 137,6, 133,9, 127,5, 111,3, 109,8, 104,0, 102,24, 78,30, 73,5, 64,3, 54,1 (2 C), 53,9, 51,7, 44,7, 41,5, 29,9, 23,2 (2 C);

15 EM (ESI) m/z : 326,3 ($M+1$)⁺.

El compuesto obtenido se transformó en su bis-oxalato: punto de fusión 183-5°C;

^1H -RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94
 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,24 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,93
 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,51 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,09-3,03
 20 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H),

Análisis $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{xHCO}_2\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 55,06; H, 6,35; N, 8,03

Encontrado: C, 54,97; H, 6,15; N, 7,50

25 **Ejemplo 2: Síntesis de *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina**

Siguiendo la síntesis general de los compuestos de fórmula (I), a partir de 1-metil-2-((metil(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1*H*-indol-5-ol (Cruces, M. A.; Elorriaga, C.;

Fernández-Álvarez, E. Acetylenic and allenic derivatives of 2-(5-benzyloxyindolyl) and 2-(5-hydroxyindolyl)methylamines: synthesis and in vitro evaluation as monoamine oxidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 33-41) (150 mg, 0,65 mmol) y clorhidrato de 1-(3-cloropropil)pirrolidina (121 mg, 0,65 mmol) en DMF seca
 5 (10 ml), por reacción con NaH (47 mg, 1.95 mmol, 60% dispersión en aceite mineral), tras cromatografía en columna (hexano/ EtOAc, 10-50%), se obtuvo el compuesto del título (144 mg, 65%) como un aceite amarillo:

R_f = 0,37 (hexano/AcOEt 70%);

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,90
 10 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 4H);

MS (ESI) *m/z* 340.3 (M+1)⁺.

El compuesto obtenido se transformó en su bis-oxalato: punto de fusión 156-9°C;

15 IR (KBr) ν 3432, 3263, 2958, 2618, 2127, 1723, 1624, 1487, 1406, 1279, 1207, 1104, 1058 cm⁻¹;

¹H-RMN (500 MHz, D₂O) δ 7,31 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,90
 20 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,52 (br s, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,08-2,05 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H);

¹³C-RMN (126 MHz, D₂O) δ 167,8, 154,8, 136,4, 130,8, 129,2, 116,5, 114,0, 106,6, 82,8, 74,0, 68,5, 56,7 (2 C), 55,0, 52,1, 46,8, 41,8, 32,3, 27,8, 25,0 (2 C),

Análisis C₂₁H₂₉N₃O·2xHCO₂CO₂H·H₂O

25 Calculado: C, 55,86; H, 6,56; N, 7,82

Encontrado: C, 56,15; H, 6,44; N, 7,64

Ejemplo 3: Síntesis de *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-prop-2-in-1-amina

Siguiendo la síntesis general de los compuestos de fórmula (I), a partir de 1-metil-2-((metil(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1*H*-indol-5-ol (Cruces, M. A.; Elorriaga, C.;
 5 Fernández-Álvarez, E. Acetylenic and allenic derivatives of 2-(5-benzyloxyindolyl) and 2-(5-hydroxyindolyl)methylamines: synthesis and in vitro evaluation as monoamine oxidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 33-41) (200 mg, 0,87 mmol) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidina (160 mg, 0,87 mmol) in DMF seca
 10 mineral), tras cromatografía en columna (hexano/EtOAc, 10-50%), se obtuvo el compuesto del título (170 mg, 60%) como un aceite amarillo

R_f = 0,35 (hexano/EtOAc, 70%);

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s,
 15 2H), 3,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,67-1,61 (m, 4H), 1,48-1,46 (m, 2H);

EM (ESI) *m/z* 340,4 (M+1)⁺,

El compuesto obtenido se transformó en su bis-oxalato: punto de fusión 153-5°C;

IR (KBr) ν 3426, 3276, 2953, 2129, 1728, 1624, 1486, 1407, 1207 cm⁻¹;

20 ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) δ 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,26 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,93 (br s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,91 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 3H), 1,59-1,35 (m, 1H);

25 ¹³C-RMN (126 MHz, D₂O) δ 164,5, 151,9, 133,8, 128,2, 126,5, 113,7, 111,4, 103,6, 80,2, 71,3, 61,9, 55,4, 53,2 (2 C), 49,4, 44,2, 39,1, 29,7, 22,4 (2 C), 20,8 (1 C).

Análisis C₂₁H₂₉N₃O · 2xHCO₂CO₂H · 3/2H₂O:

Calculado C, 54,94; H, 6,64; N, 7,69

Encontrado: C, 55,14; H,6,39; N, 7,27

Ejemplo 4: Síntesis de *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina

Siguiendo la síntesis general de los compuestos de fórmula (I), a partir de 1-metil-2-((metil(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1*H*-indol-5-ol (Cruces, M. A.; Elorriaga, C.; Fernández-Alvarez, E. Acetylenic and allenic derivatives of 2-(5-benzyloxyindolyl) and 2-(5-hydroxyindolyl)methylamines: synthesis and in vitro evaluation as

10 monoamine oxidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 33-41) (390 mg, 1,71 mmol) y clorhidrato de 1-(3-cloropropil)piperidina (338 mg, 1,71 mmol) in DMF seca (4 ml), por reacción con NaH (205 mg, 5,13 mmol, 60% dispersión en aceite mineral), tras cromatografía en columna (DCM/MeOH 1-5%), se obtuvo el compuesto del título (400 mg, 76%) como un sólido: punto de fusión 155-8°C

15 Rf: 0,32 (DCM/MeOH 10%);

IR (KBr) ν 3435, 3269, 2942, 2505, 1620, 1489, 1207 cm^{-1} ;

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,08 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,47-

20 2,45 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 3H), 1,42-1,39 (m, 1H);

^{13}C -RMN (126 MHz, CCl_3) δ 165,0, 152,4, 133,6, 127,5, 111,6, 109,8, 103,5, 102,4, 65,7, 55,5, 53,4 (2C), 51,5, 44,6, 41,4, 31,5, 30,0, 24,0, 22,5, 22,1 (2 C), 14,1;

EM (ESI) m/z : 354,2 ($M+1$)⁺.

25 HMRS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$: 354,2540; encontrado. 354,2536.

El compuesto obtenido se transformó en su bis-clorhidrato: punto de fusión 220-1°C;

¹H-RMN (500 MHz, D₂O) δ 7,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,77-1,55 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,39-1,36 (m, 1H);

¹³C-RMN (126 MHz, CCl₃) δ 152,3, 133,9, 128,4, 126,8, 113,9, 111,5, 105,9, 104,1, 80,3, 71,5, 66,1, 54,5, 53,2 (2 C), 49,6, 44,3, 39,2, 29,8, 23,4, 22,7 (2 C), 21,0,

Análisis. C₂₂H₃₁N₃O·2HCl:

10 Calculado: C, 74,75; H, 8,84; N, 11,89

Encontrado: C, 74,81; H, 8,62; N, 11,61

Ejemplo 5: Síntesis de *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-((5-(piperidin-1-il)pentil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina

15 Siguiendo la síntesis general de los compuestos de fórmula (I), a partir de 1-metil-2-((metil(prop-2-in-1-il)amino)metil)-1*H*-indol-5-ol (Cruces, M. A.; Elorriaga, C.; Fernández-Alvarez, E. Acetylenic and allenic derivatives of 2-(5-benzyloxyindolyl) and 2-(5-hydroxyindolyl)methylamines: synthesis and in vitro evaluation as monoamine oxidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 33-41) (150 mg, 0,66 mmol) y clorhidrato de 1-(5-cloropentil)piperidina (150 mg, 0,66 mmol) en DMF seca 20 (10 ml), por reacción con NaH (48 mg, 1,97 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) tras cromatografía en columna (hexano/ EtOAc, 10-50%), se obtuvo el compuesto del título (175 mg, 70%) como un sólido blanco.

R_f = 0,33 (hexano/EtOAc 70%)

25 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (*J* = 2,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,97 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,59-3,37 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,82-1,79 (m, 4H), 1,60-1,47 (m, 2H);

^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 153,0, 137,1, 133,4, 127,5, 111,8, 109,6, 103,4, 102,0, 78,3, 73,5, 68,1, 57,3, 53,1 (2 C), 51,7, 44,7, 41,5, 29,9, 28,8, 23,7, 23,2, 22,5 (2 C), 22,1;

EM (ESI) m/z : 382.3 (M+1)⁺.

5 El compuesto obtenido se transformó en su bis-oxalato: punto de fusión 123-6°C;

IR (KBr) ν 3431, 3263, 2946, 2868, 2680, 2541, 2124, 1724, 1623, 1537, 1486, 1473, 1405, 1280, 1207 cm^{-1}

Análisis $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{xHCO}_2\text{CO}_2\text{H} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Calculado C, 56,27; H, 7,25; N, 7,03

10 Encontrado: C, 56,66; H, 6,77; N, 7,04

Estudios farmacológicos

En base a los métodos que se describen a continuación se han obtenido los valores que se indican en la Tabla 1. En dicha Tabla 1 se muestran además los valores de los ensayos siguientes obtenidos para los compuestos ASS234, clorgilina, deprenilo y donepecilo con fines comparativos.

15

Estudios de Inhibición de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa

La actividad inhibidora de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) se evaluó por el método de Ellman (*Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88) utilizando como modelo neuronal AChE de anguila eléctrica (*Electrophorus electricus*) y yoduro de acetiltiocolina (0,35 mM) como sustrato. La reacción tuvo lugar en un volumen final de 3 ml de solución tampón 0,1M fosfato, pH 8,0, conteniendo 0,035 unidades de AChE y se utilizó una disolución 0,35 mM de ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoico) (DTNB) para producir el anión del ácido 5-tio-2-nitrobenzoico. Las curvas de inhibición se realizaron por triplicado incubando con al menos nueve concentraciones de inhibidor durante 10 min. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente para conocer el 100% de actividad de la AChE. Pasado este tiempo, se añadió el sustrato de yoduro acetiltiocolina a 0,35 mM, desde una solución madre 10 mM. La pérdida de color se observó a 412 nm en un lector

20

25

espectrofotométrico de placas de 96 pocillos. Las determinaciones de la actividad inhibidora de la BuChE, extraída de suero de caballo, se efectuaron de manera similar, utilizando 0,05 unidades/ml de BuChE, 0,35 mM de ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) y 0,5 mM de yoduro de butirilticolina desde una solución madre 10 mM, en un volumen final de 3 ml. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente para conocer el 100% de actividad del enzima BuChE. Los datos a partir de los experimentos concentración-inhibición de los inhibidores fueron calculados por análisis de regresión no-lineal, utilizando el paquete Origin, que da estimaciones de las CI_{50} (concentración del fármaco que produce 50% de inhibición de la actividad de la enzima). Los resultados expresan como media \pm S.E.M. de al menos cuatro experimentos efectuados por triplicado. DTNB, yoduro de acetilticolina, yoduro de butirilticolina.

Estudios de Inhibición de las monoaminoxidasas (MAO)

La actividad inhibidora de las monoaminoxidasas A y B se evaluó por el método radiométrico de Fowler y Tipton (*Biochem Pharmacol* 1981, 30, 3329) utilizando una purificación de mitocondrias de hígado de rata como fuente de las enzimas. La actividad inhibidora de MAO-B se realizó frente a 25 μ l de [14 C]-feniletilamina (PEA) 20 μ M de actividad 2,5mCi/mmol. La actividad inhibidora de MAO-A se realizó frente a 25 μ l de [14 C]-(5-hidroxitriptamina) (5-HT) 100 μ M de actividad 0,5 mCi/mmol. Las curvas de inhibición se realizaron por triplicado incubando con al menos diez concentraciones de inhibidor durante 30 minutos. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente a fin de conocer el 100 % de actividad MAO. La reacción tuvo lugar con la adición del sustrato en un volumen final de 225 μ l de tampón fosfato 50 mM, pH 7,4 conteniendo 20 μ l de mitocondrias de hígado de rata a una concentración de 5mg/ml. La reacción se realizó siempre en agitación, a 37°C y durante 4 min en el caso de MAO-B y 20 min en el caso de MAO-A. El ensayo terminó con la adición de 100 μ l de ácido cítrico 2M. Los aldehídos producidos se obtuvieron después de añadir 4 ml de una solución de tolueno:acetato de etilo (1:1, v/v) conteniendo 0,6% (w/v) 2,5-difeniloxazol (PPO) y agitar los viales durante 1 min dejándolos a -80°C durante 20 min. De este modo, se produjo la congelación de la fase acuosa, donde se encuentra el sustrato no metabolizado, y se decantó la fase

orgánica donde se encuentra el aldehído producido. La radioactividad de la fase orgánica se leyó en un contador de centelleo Tri-Carb 2810TR con un tiempo de contaje de 1 min por vial. A partir de los datos de desintegraciones por minuto (dpm) obtenidas, se calculó la actividad específica de la enzima (pmol/min·mg proteína) con la siguiente ecuación:

$$\text{dpm} \cdot (100/X) \cdot Y \cdot (1/t \text{ reacción en min}) \cdot (1/\mu\text{l prot}) \cdot (1000/P) = \text{pmol/min} \cdot \text{mg prot}$$

donde:

X es el cociente de extracción del aldehído en la fase orgánica {Fowler, 1980 57 /id} y éste es 74,4 % para el aldehído de la serotonina y 92,5% para el aldehído de la feniletilamina. Y es el factor de conversión de dpm a pmol, el cual depende de la actividad del sustrato, y es de 0,9 para la serotonina y 0,18 para la feniletilamina. Por último, P es la concentración de proteína utilizada expresada en mg/ml.

Los datos fueron calculados por análisis de regresión no-lineal, dosis-respuesta sigmoideal, utilizando el programa GraphPad Prism 3.0 a partir del cual se obtuvieron las estimaciones de las CI_{50} para cada uno de los inhibidores. Los resultados se han expresado como media \pm SEM de al menos tres experimentos efectuados por triplicado.

Interacción con hH3R/hH4R

hH3R

Las células HEK-293, que expresan hH3R, se lavaron y conservaron en un tampón PBS; a continuación, se centrifugaron (3,000 g, 10 min, 4°C) y se homogeneizaron con un Ultraturax en un tampón frío (12,5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl y 75 mM Tris/HCl, pH 7,4). El homogeneizado de las células de membrana se centrifugó (20.000g, 20 min, 4°C), el pellet obtenido se re-suspendió en el tampón y se conservó a -80°C hasta su uso.

Antes de empezar los experimentos, las células de membrana se descongelaron, se homogeneizaron a 4°C y se guardaron en un tampón frío. Las membranas (20 µg/pocillo en un volumen final de 0,2 ml de tampón) se incubaron con [³H]N-alfa-metilhistamina (2 nM; 78,3 Ci/mmol) y diferentes concentraciones de los ligandos a

ensayar. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado a las concentraciones apropiadas entre 0,01 nM y 100 μ M del compuesto de ensayo. Las incubaciones se realizaron durante 90 min a temperatura ambiente. La unión no-específica se determinó en presencia de 10 μ M de pitolisant. El radioligando unido se separó del radioligando libre por filtración usando filtros GF/B pre-tratados con polietileneimina al 0,3% (m/v), usando un conservador de células Inotech. La radioactividad se determinó por conteo líquido de centelleo. Los datos se analizaron con el software GraphPad Prism 6 usando el método de regresión no-lineal.

hH4R

10 Células Sf-9 se co-infectaron con baculovirus conteniendo hH4R, G-proteína $G\alpha_{i2}$ y $G\beta_1\gamma_2$ durante 48 h. Las células infectadas se centrifugaron (1.000g, 10 min, 4°C) y se lavaron con tampón (12,5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA y 75 mM Tris/HCl, pH 7,4). Para la lisis de las células, éstas se re-suspendieron en un tampón de lisis frío (10 mM Tris/HCl (pH 7,4), EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,2 mM, benzamidina 10 μ g/ml y leupeptina 10 μ g/ml) y se homogeneizaron en un mortero. El homogeneizado de las células de membrana se centrifugó (18.000g, 20 min, 4°C), el pellet obtenido se re-suspendió en el tampón y se conservó a -80°C hasta su uso.

Antes de empezar los experimentos las células de membrana se descongelaron, se homogeneizaron a 4°C y se guardaron en un tampón frío. Las membranas (40 μ g/pocillo en un volumen final de 0,2 ml de tampón) se incubaron con [3 H]histamina (10 nM; 10,6 Ci/mmol) y diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado a las concentraciones apropiadas entre 0,01 nM y 100 μ M del compuesto de ensayo. Las incubaciones se realizaron durante 60 min a temperatura ambiente. La unión no-específica se determinó en presencia de 100 μ M de JNJ7777120. Los pasos siguientes se realizaron tal como se ha descrito más arriba para hH3R.

Análisis de la capacidad antioxidante

La actividad antioxidante de los compuestos a ensayar se determinó por el método "Oxygen Radical Absorbance Capacity-Fluorescein" (ORAC-FL), usando

diclorhidrato de 2,2'- azobis(amidinopropano) (AAPH) como fuente de radicales peroxilo a 37°C. La mezcla de reacción se llevó a 37°C en un tampón fosfato 75 mM (pH 7,4). En primer lugar, una solución del antioxidante (20 µl) y fluoresceína (FL, 120 µl, concentración final 70 nM) se incubaron en una microplaca de 96 pocillos (Nunc) durante 15 min a 37°C dentro de un lector de placas Varioskan Flash con inyectores (Thermo Scientific). A continuación, la solución de AAPH (60 µl, concentración final 12 mM) se añadió rápidamente usando el inyector y la fluorescencia se midió cada minuto durante 60 min a $\lambda_{ex}= 485$ nm y $\lambda_{em}= 535$ nm. La mezcla del blanco estaba compuesta por 120 µl de FL, 60 µl de AAPH y 20 µl de tampón fosfato (pH= 7,4). Se usó Trolox como standard a concentraciones entre 1–8 µM, y los compuestos a ensayar se midieron a diferentes concentraciones entre 0,1–1 µM. Todos los ensayos se hicieron por triplicado y al menos tres diferentes ensayos por cada muestra. La medida de la fluorescencia se normalizó con un blanco (sin antioxidante y el área bajo la curva (AUC) mostrando la disminución de la fluorescencia se calculó por la fórmula: $AUC= 1 + \sum(f_i/f_0)$, donde f_0 es la fluorescencia inicial a 0 min y f_i es la fluorescencia en el instante i . La AUC neta para cada muestra se calculó como sigue:

$$AUC \text{ neta} = AUC_{\text{antioxidante}} - AUC_{\text{blanco}}.$$

Las ecuaciones de la regresión se extrapolaron representando la AUC neta frente a la concentración del antioxidante. Los valores ORAC corresponden a la relación de las pendientes de la última curva y la de Trolox en el mismo experimento. Los valores ORAC finales se expresan como equivalentes de Trolox y los datos como medias \pm SD.

Tabla 1. Valores IC₅₀ y Ki para inhibición de hMAO/B, hAChE/hBuChE y hH3/hH4, y valores ORAC (capacidad antioxidante) de los compuestos de los ejemplos 1 a 5, ASS234, clorgilina, deprenil y donepecilo como moléculas de referencia

	hMAO A IC ₅₀ ^a (μM)	hMAO B IC ₅₀ (μM)	SR (MAO) ^b	hAChE IC ₅₀ ^a (μM)	hBuChE IC ₅₀ ^a (μM)	SR (ChE) ^c	ORAC ^d	hH3 Ki ^e (nM)	hH4 Ki (nM)
Ej, 1	3,00±0,34 0,095±0,009	5,21±0,82 0,140±0,008	1,7 1,5	37,9±1,5	25,1±5,5	1,5	3,11±0,07	178 (44-716)	>10.000
Ej, 2	4,01±0,60 0,073±0,006	1,80±0,24 0,100±0,020	0,5 1,4	18,8±2,7	7,40±1,41	2,5	4,54±0,08	4,5 (1,8-11)	>10.000
Ej, 3	0,41±0,03 0,052±0,007	1,32±0,21 0,017±0,003	3,2 0,3	20,6±3,6	8,55±1,48	2,4	1,86±0,06	38,5 (13-117)	>10.000
Ej, 4	1,85±0,21 0,145±0,010	1,94±0,15 0,078±0,006	1,0 0,5	0,53±0,05	1,69±0,12	0,3	3,59±0,09	10,8 (4,2-27)	>100.000
Ej, 5	6,52±0,52 0,166±0,015	41,3±5,5 4,65±0,06	6,3 28	8,3±2,4	3,30±0,71	2,5	2,94±0,04	77,7 (19-311)	>10.000
ASS234	0,033±0,003 0,00027±0,00003	3,20±0,41 0,12±0,02	97 444	0,81±0,06	1,82±0,14	0,4	- ^g	84,2 (48-149)	>10.000
Clorgilina	0,042 ± 0,003 0,00042±0,00008	3,65±0,39 3,57±0,36	86 8500	- ^f	- ^f				
Deprenil	225±31 0,630±0,086	0,053±0,005 0,0040±0,0009	0,0002 0,006	- ^f	- ^f				
Donepecilo	- ^f	- ^f		0,011 ± 0,001	6,22 ± 0,77	0,002			

^aerror (SE); ^bSR= IC₅₀ hMAO B/hMAO A; ^cSR = IC₅₀ hAChE/hBuChE; ^dOxygen Radical Absorbance Capacity [eq, Trolox (TE)];

^eIntervalo de seguridad (95%) en paréntesis; ^fNo inhibición; ^gNo determinado

Tal como se observa en la Tabla anterior, los compuestos de la invención de los Ejemplos 1 a 5 demuestran tener interesantes propiedades farmacológicas para su selección e identificación como moléculas multipotentes para el potencial tratamiento de enfermedades neurológicas, por ejemplo.

5

Así, en particular con referencia a los valores de la Tabla 1 se deduce que, entre todos los compuestos preparados y evaluados, el compuesto *N*-metil-*N*-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina (Ej. 4) se comporta como un potente agente antioxidante, de potencia similar al del ácido ferúlico, un potente inhibidor de las enzimas colinesterasas en el rango micromolar ($IC_{50} < 2 \mu M$), como un inhibidor irreversible, potente y selectivo de MAO B ($IC_{50} = 78 \text{ nM}$, selectividad 0.5), más potente que el producto de referencia ASS234 para inhibir MAO B, pero menos potente para inhibir MAO A. Finalmente, el compuesto *N*-metil-*N*-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina presenta una fuerte afinidad por el receptor de H3R ($K_i = 10,8 \text{ nM}$) y selectiva frente a H4R.

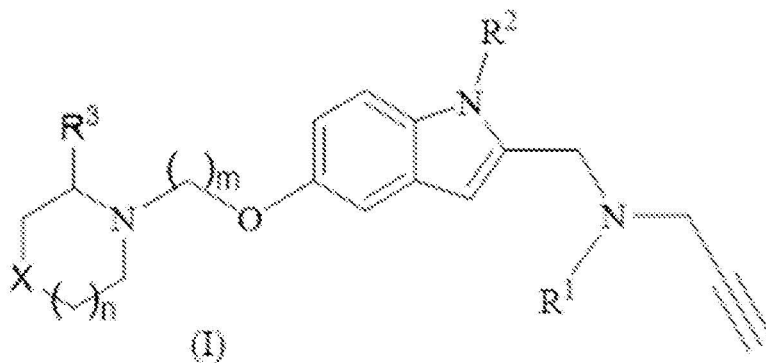
10
15

En suma, todas las propiedades farmacológicas investigadas del compuesto *N*-metil-*N*-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina y el resto de los compuestos de la invención son claramente superiores a las encontradas para la molécula ASS234, lo que nos permite concluir que este compuesto es una molécula muy prometedora para iniciar los estudios *in vivo* para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y del sistema nervioso central.

20

REIVINDICACIONES

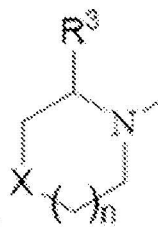
1. Compuesto de fórmula (I)



donde,

5 el símbolo ()_m representa una cadena alquilo lineal compuesta por m grupos -CH₂, pudiendo variar m entre 0 y 6;

el símbolo ()_n representa un grupo -CH₂, pudiendo variar n entre 0 y 6, de



10 forma que la parte cíclica del compuesto de fórmula (I) puede estar constituida por un ciclo de 4 miembros de anillo (n=0), de 5 miembros de anillo (n=1), de 6 miembros de anillo (n=2) y así sucesivamente hasta 10 miembros de anillo (n=6);

R¹ y R² se seleccionan, independientemente entre sí, entre H o alquilo(C₁-C₁₀) lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;

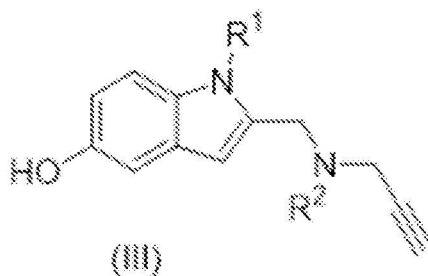
15 R³ se selecciona entre H, -OR⁴, N, -CN, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -C=NR⁴, -OC(O)R⁴, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -NO₂, -N=CR⁴R⁵, halógeno o alquilo(C₁-C₁₀), seleccionándose R⁴ y R⁵ entre H, alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, alqueno lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y arilo (heteroarilo) sustituido o no sustituido;

X es CH₂, O, S, Se, NR⁶, seleccionándose R⁶ entre H, alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, alqueno lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y arilo (heteroarilo) sustituido o no sustituido;

- 5 opcionalmente en forma de un estereoisómero simple o una mezcla de estereoisómeros, en forma de compuesto libre y/o de sal fisiológicamente aceptable y/o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R³ es H.
3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2,
10 donde R¹ y R² son, independientemente entre sí, un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.
4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde X es CH₂.
5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R³ es H, X es CH₂
15 y R¹ y R² son ambos un grupo metilo.
6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona de entre
- *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina
 - 20 • *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina
 - *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina
 - *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina
25
 - *N*-Metil-*N*-((1-metil-5-((5-(piperidin-1-il)pentil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina.

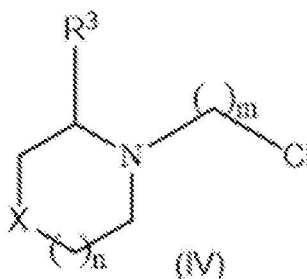
7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, que es N-Metil-N-((1-metil-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina.

8. Procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula (I) según la
5 reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III)



donde R¹, R² se definen como en la reivindicación 1

con un compuesto de fórmula (IV):



10 donde R³, X, ()_n y ()_m se definen como en la reivindicación 1,

llevándose a cabo la reacción en un disolvente polar tal como dimetilformamida anhidra, bajo atmósfera de argón, con adición de hidruro sódico.

9. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de
15 fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos un adyuvante, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable y/o, en caso apropiado, uno o más compuestos farmacológicamente activos adicionales.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque
20 está en una forma sólida o en suspensión acuosa, en un diluyente

farmacéuticamente aceptable, para la administración vía oral, tópica, rectal o parenteral.

- 5
- 11.** Composición farmacéutica según las reivindicaciones 9 a 10, caracterizada porque incluye los compuestos de fórmula (I) en forma de sales mono- o bis-oxalato o clorhidrato.
- 10
- 12.** Utilización de un compuesto de fórmula de (I) según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o del sistema nervioso central.
- 15
- 13.** Utilización de un compuesto de fórmula de (I) según la reivindicación 12 caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa o del sistema nervioso central se selecciona entre demencia senil, demencia cerebrovascular, déficit cognitivo leve, desórdenes de déficit de atención, enfermedades neurodegenerativas asociadas a agregaciones de proteínas aberrantes como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades priónicas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, ictus, 20 esclerosis lateral amiotrófica, narcolepsia y trastornos y alteraciones del sueño.
- 25
- 14.** Utilización de un compuesto de fórmula de (I) según la reivindicación 13 caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa o del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

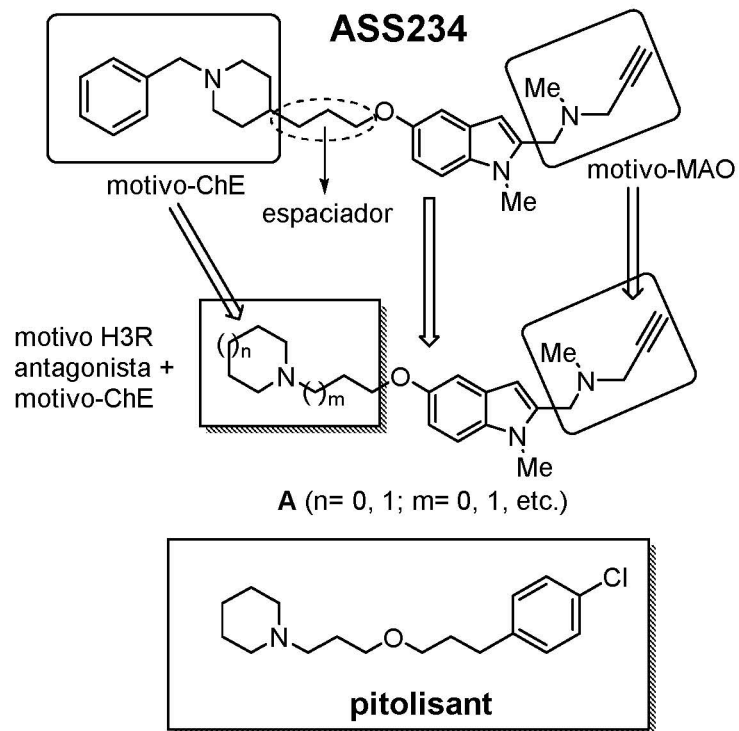


Fig.1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201731044

22 Fecha de presentación de la solicitud: 23.08.2017

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2011/113988 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC), UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA Y UNIVERSIDAD DE BARCELONA) 22.09.2011, página 1, líneas 4-9; página 3, líneas 16-28; página 6, líneas 8-14 y 28-32; página 7, líneas 13-21; página 8, línea 24-página 9, línea 6; ejemplos 1.6-1.9.	1-3, 8-14
X	BOLEA, I. et al. "Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Donepezil and N-[(5-(Benzyloxy)-1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-N-methylprop-2-yn-1-amine Hybrids as New Multipotent Cholinesterase/Monoamine Oxidase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease". <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> 2011, Volumen 54, Número 24, páginas 8251-8270. [Publicado el 24.10.2011]. ISSN (en línea): 1520-4804. DOI: 10.1021/jm200853t. Ver página 8251, resumen; página 8253, esquema 1 y figura 2.	1-3, 8-14
A	MARCO-CONTELLES, J. et al. "ASS234, As a New Multi-Target Directed Propargylamine for Alzheimer's Disease Therapy". <i>Frontiers in Neuroscience</i> 2016, Volumen 10, Artículo 294. [Publicado el 28.06.2016]. ISSN (en línea): 1662-4548. DOI: 10.3389/fnins.2016.00294. Ver página 1; página 3, figura 1.	1-14
A	NIKOLIC, K. et al. "Predicting targets of compounds against neurological diseases using cheminformatic methodology". <i>Journal of Computer-Aided Molecular Design</i> 2014, Volumen 29, Número 2, páginas 183-198. [Publicado en línea el 26.11.2014]. ISSN (en línea): 1573-4951. DOI: 10.1007/s10822-014-9816-1. Ver página 183, resumen; página 193, figuras 5 y 6.	1-14
A	PRATI, F. et al. "Navigating the Chemical Space of Multitarget-Directed Ligands: From Hybrids to Fragments in Alzheimer's Disease". <i>Molecules</i> 2016, Volumen 21, páginas 466-477. [Publicado en línea el 08.14.2016]. ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules21040466.	1-14
A	LIU, Z. et al. "Two decades of new drug discovery and development for Alzheimer's disease". <i>RCS Advances</i> 2017, Volumen 7, páginas 6046-6058. [Publicado en línea el 18.01.2017]. ISSN (en línea): 2046-2069. DOI: 10.1039/c6ra26737h.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.03.2018

Examinador
G. Esteban García

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D209/14 (2006.01)

A61K31/4045 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, NPL, PUBMED, NCBI, GOOGLE SCHOLAR