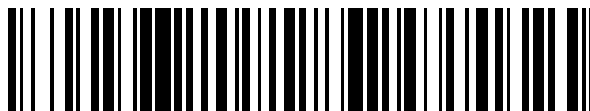


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 093**

21 Número de solicitud: 201330427

51 Int. Cl.:

C07D 209/18 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

25.03.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.10.2014

Fecha de la concesión:

10.08.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

17.08.2015

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070224

73 Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS (CSIC) (84.0%)**

Serrano nº 117

28006 MADRID (Madrid) ES y

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID (16.0%)

72 Inventor/es:

RODRIGUEZ FRANCO, Maria Isabel;

DE LA FUENTE REVENGA, Mario;

PEREZ MARTIN, Concepcion;

PEREZ CASTILLO, Ana Maria;

MORALES GARCIA, Jose Angel y

ALONSO GIL, Sandra

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **COMPUESTOS NEUROGÉNICOS BASADOS EN MELATONINA Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO**

57 Resumen:

Compuestos neurogénicos basados en melatonina y su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso.

La presente invención, que se incluye en el campo de la investigación e industria farmacéutica, se refiere a nuevas entidades químicas derivadas de melatonina con propiedades neurogénicas, moduladoras de los receptores de melatonina y/o serotonina, antioxidantes y/o colinérgicas. También se refiere a los procedimientos para la preparación de estos nuevos compuestos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso relacionadas con degeneración neuronal, depresión, trastornos psiquiátricos y cognitivos, trauma o lesión celular, u otro trastorno neurológico relacionado, tratamiento de fatiga diurna, trastornos del sueño, pérdida de eficacia mental, debilidad e irritabilidad y síntomas relacionados con la descompensación horaria (efecto jet-lag o síndrome transoceánico).

ES 2 514 093 B1

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS NEUROGÉNICOS BASADOS EN MELATONINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO.

5

SECTOR Y OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención, que se incluye en el campo de la investigación e industria farmacéutica, se refiere a nuevas entidades químicas derivadas de melatonina con propiedades neurogénicas, moduladoras de los receptores de melatonina y/o serotonina, antioxidantes y/o colinérgicas. También se refiere a los procedimientos para la preparación de estos nuevos compuestos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso relacionadas con degeneración neuronal, depresión, trastornos psiquiátricos y cognitivos, trauma o lesión celular, u otro trastorno neurológico relacionado, tratamiento de fatiga diurna, trastornos del sueño, pérdida de eficacia mental, debilidad e irritabilidad y síntomas relacionados con la descompensación horaria (efecto jet-lag o síndrome transoceánico).

10

15

ESTADO DE LA TECNICA

20

25

30

La neurogénesis es un proceso vital en el cerebro de los vertebrados, en el que se generan nuevas células nerviosas a lo largo de toda la vida del individuo. Aunque durante mucho tiempo se pensó que la formación de tejido nervioso estaba restringida a las primeras etapas del desarrollo embrionario, este concepto cambió a partir de 1962 cuando Altman demostró la formación de nuevas neuronas en el cerebro de ratas adultas (Altman, J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* **1962**, 135, 1127-1128). En los años siguientes, se encontró este mismo proceso en diferentes especies de vertebrados, incluido el hombre (Eriksson, P. S.; Perfilieva, E.; Bjork-Eriksson, T.; Alborn, A. M.; Nordborg, C.; Peterson, D. A.; Gage, F. H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* **1998**, 4, 1313-1317).

El proceso completo de la neurogénesis comprende cuatro etapas principales: proliferación de las células madre o progenitoras, migración a diferentes áreas del sistema nervioso central (SNC), diferenciación y maduración en un tipo celular específico, e integración en los circuitos neuronales. En el cerebro de los mamíferos, incluido el hombre, existen dos

35

principales depósitos de células madre neuronales: uno localizado en la zona subgranular (SGZ) del giro dentado del hipocampo y otro en la zona subventricular (SVZ) de los ventrículos laterales. En estas regiones, las células neurales progenitoras multipotentes continúan dividiéndose dando lugar a nuevas neuronas funcionales y células gliales a lo largo de la vida del individuo (Decimo, I.; Bifari, F.; Krampera, M.; Fumagalli, G. Neural stem cell niches in health and diseases. *Curr. Pharm. Des.* **2012**, *18*, 1755-1783).

Por lo tanto, los fármacos neurogénicos capaces de favorecer la formación de nuevas poblaciones neurales y reemplazar las dañadas por células sanas y funcionalmente competentes, supondrían un potencial tratamiento curativo para diferentes enfermedades neurodegenerativas y episodios isquémicos, en los que se produce una pérdida de células nerviosas (Abdipranoto, A.; Wu, S.; Stayte, S.; Vissel, B. The role of neurogenesis in neurodegenerative diseases and its implications for therapeutic development. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2008**, *7*, 187-210).

Hasta el momento se han descubierto numerosas dianas biológicas implicadas en neurogénesis, como los receptores de serotonina, la presenilina 1 (PS1), la proteína precursora del beta-amiloide (APP) y sus metabolitos, la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) y el sistema colinérgico, entre otros (Lazarov, O.; Marr, R. A. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. *Exp. Neurol.* **2010**, *223*, 267-281).

En lo que se refiere a la implicación de los receptores de serotonina en los mecanismos de neurogénesis, en estudios *in vitro* se ha observado que la estimulación de receptores 5-HT_{1A} promueve la auto-renovación de las células precursoras neuronales y que la activación de los receptores 5-HT_{2C} favorece la proliferación y diferenciación neuronal (Klempin, F.; Babu, H.; De Pietri Tonelli, D.; Alarcón, E.; Fabel, K.; Kempermann, G. Oppositional effects of serotonin receptors 5-HT_{1a}, 2, and 2c in the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Front. Mol. Neurosci.* **2010**, *3*, 14).

Además, estudios recientes indican la implicación de la mitocondria en la modulación de la neurogénesis, ya que el excesivo aumento de los niveles de radicales libres de oxígeno (ROS) y de óxido nítrico (NO), así como el aumento de citoquinas pro-inflamatorias inhiben la función mitocondrial y la proliferación de células madre neuronales (Voloboueva, L. A.; Giffard, R. G. Inflammation, mitochondria, and the inhibition of adult neurogenesis. *J. Neurosci. Res.* **2011**, *89*, 1989-1996).

La melatonina es una hormona endógena producida en diferentes tejidos del organismo, como la glándula pineal, la retina y el tracto gastrointestinal. Participa en una gran variedad de procesos fisiopatológicos, entre los que se encuentra la regulación del ciclo circadiano, del sistema inmunitario y del sistema antioxidante endógeno. Es un hecho contrastado que los niveles de melatonina disminuyen con la edad y que esta deficiencia está asociada con insomnio y depresión. Investigaciones recientes también han relacionado los bajos niveles de melatonina con el envejecimiento y con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo la de Alzheimer (Bubenik, G. A.; Konturek, S. J. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J. Physiol. Pharmacol.* **2011**, *62*, 13-19).

Muchos de los efectos farmacológicos de la melatonina se deben a su interacción directa con sus dos principales receptores, denominados MT₁ y MT₂, a su potente actividad antioxidante como captadora de radicales libres, o bien de manera indirecta a su interacción con receptores nucleares. Sin embargo, como fármaco la melatonina presenta una vida-media muy corta debido a su rápido metabolismo, lo que hace aconsejable disponer de otros ligandos del sistema melatoninérgico que sean metabólicamente más estables, con el fin de conseguir un efecto terapéutico superior al de la propia melatonina (Boutin, J. A.; Audinot, V.; Ferry, G.; Delagrangé, P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 412-419).

Además de los beneficios sobre el ciclo circadiano y los problemas de sueño, los ligandos de los receptores de melatonina presentan interesantes propiedades en el SNC, principalmente ansiolíticas, antipsicóticas y analgésicas. También se han encontrado aplicaciones terapéuticas en algunos tipos de cáncer, en la regulación de la ovulación, sobre la diabetes y en el tratamiento de la obesidad (Zlotos, D. P. Recent progress in the development of agonists and antagonists for melatonin receptors. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 3532-3549).

En el SNC, la melatonina estimula la síntesis de varias proteínas antioxidantes endógenas, como la glutatión peroxidasa que elimina radicales tóxicos de tipo peróxido. También se ha encontrado que produce efectos beneficiosos anti-amiloidogénicos y anti-apoptóticos, así como efectos neuroprotectores frente a la toxicidad provocada por el péptido beta-amiloide, marcador patológico característico de la enfermedad de Alzheimer (He, H.; Dong, W.;

Huang, F. Anti-amyloidogenic and anti-apoptotic role of melatonin in Alzheimer disease. *Curr. Neuropharmacol.* **2010**, *8*, 211-217).

Recientemente se han estudiado los efectos *in vivo* de la melatonina, empleando diferentes modelos murinos de la enfermedad de Alzheimer, encontrándose resultados muy interesantes. En ratones transgénicos APP-695 se ha comprobado que esta molécula es capaz de aumentar la capacidad de aprendizaje y memoria (Feng, Z.; Chang, Y.; Cheng, Y.; Zhang, B. L.; Qu, Z. W.; Qin, C.; Zhang, J. T. Melatonin alleviates behavioral deficits associated with apoptosis and cholinergic system dysfunction in the APP 695 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Pineal. Res.* **2004**, *37*, 129-136). Empleando ratones con la doble mutación APP/Ps1, se han estudiado los efectos de la melatonina en la función mitocondrial cerebral, descubriéndose que la administración de esta sustancia disminuye entre 2 y 4 veces los niveles del péptido beta-amiloide en diferentes regiones del cerebro. Y lo que es más interesante, este efecto está acompañado por una completa recuperación de la frecuencia respiratoria mitocondrial, del potencial de membrana y de los niveles de ATP en las mitocondrias aisladas del hipocampo, de la corteza y del cuerpo estriado (Dragicevic, N.; Copes, N.; O'Neal-Moffitt, G.; Jin, J.; Buzzeo, R.; Mamcarz, M.; Tan, J.; Cao, C.; Olcese, J. M.; Arendash, G. W.; Bradshaw, P. C. Melatonin treatment restores mitochondrial function in Alzheimer's mice: a mitochondrial protective role of melatonin membrane receptor signaling. *J. Pineal Res.* **2011**, *51*, 75-86). Por lo tanto, los ligandos del sistema melatoninérgico mejoran el metabolismo energético mitocondrial y pueden considerarse fármacos innovadores para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como es la de Alzheimer.

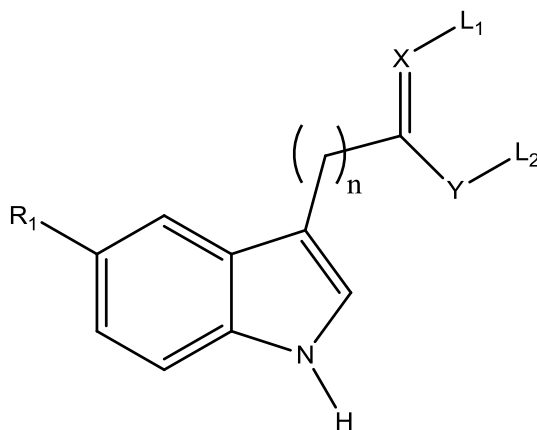
Resultados aún más recientes, han demostrado que un suplemento de melatonina retrasa la normal disminución de la neurogénesis en el hipocampo durante el proceso de envejecimiento de ratones (Ramírez-Rodríguez, G.; Vega-Rivera, N. M.; Benítez-King, G.; Castro-García, M.; Ortiz-López, L. Melatonin supplementation delays the decline of adult hippocampal neurogenesis during normal aging of mice. *Neurosci. Lett.* **2012**, *530*, 53-58). Por otra parte, en ratones sometidos a un daño cerebral transitorio de isquemia-reperfusión como modelo de ictus, se ha observado que la melatonina aumenta la supervivencia de los animales y mejora la función neuronal, incluso cuando es administrada 2 horas después del accidente cerebro-vascular. La melatonina aumenta la neurogénesis y la proliferación celular en las regiones de penumbra de las regiones infartadas, siendo estos efectos contrarrestados por antagonistas de los receptores de melatonina. Por lo tanto, la activación de los receptores de melatonina por ligandos melatoninérgicos podría ser un tratamiento

innovador para enfermedades que cursan con pérdida neuronal, como las neurodegeneraciones y los accidentes cerebro-vasculares, entre otros (Chern, C. M.; Liao, J. F.; Wang, Y. H.; Shen, Y. C. Melatonin ameliorates neural function by promoting endogenous neurogenesis through the MT2 melatonin receptor in ischemic-stroke mice.

5 *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, 52, 1634-1647).

EXPLICACION DE LA INVENCION

Constituye un primer objeto de la presente invención un compuesto neurogénico basado en la melatonina y de fórmula general (I):



sus sales, pro-fármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables,

15

donde R1 es H, alquilo (C1-C6) o alcoxilo (C1-C6)

$n = 1-6$

X es O o N, con la particularidad de que cuando X es O, Y es N, L1 está ausente y L2 es alqueno o alquino

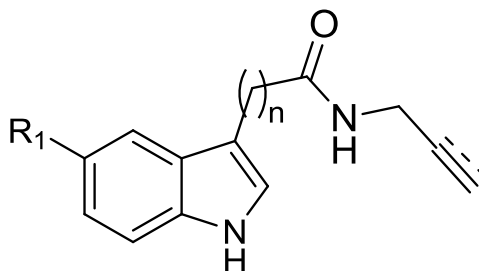
20

Y es O o N, con la particularidad de que cuando Y es O, X es N y L1 y L2 dan lugar a un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y que puede estar sustituido por hidrógeno, alquilo (C1-C6), hidroxilo, alcoxilo (C1-C6), tiol o mercaptoalquilo (C1-C6)

25

L2 es alqueno, alquino (cuando X es O) o forma junto con L1 un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y que puede estar sustituido por hidrógeno, alquilo (C1-C6), hidroxilo, alcoxilo (C1-C6), tiol o mercaptoalquilo (C1-C6)

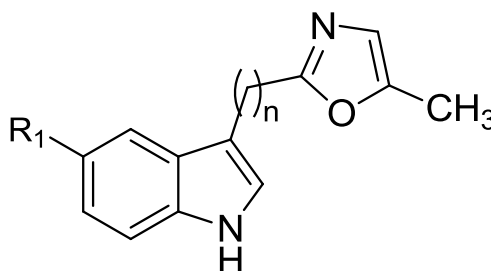
En una realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), X es O, Y es N, n es igual a 1 o 2 y L2 es alilo (prop-2-en-1-ilo) o prop-2-in-1-ilo, según la fórmula (II):



Fórmula (II)

5

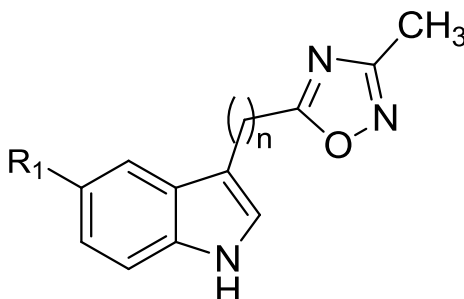
En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), X es N, Y es O, n es igual a 1 o 2 y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y dos heteroátomos sustituido con un metilo, según la fórmula (III):



Fórmula (III)

10

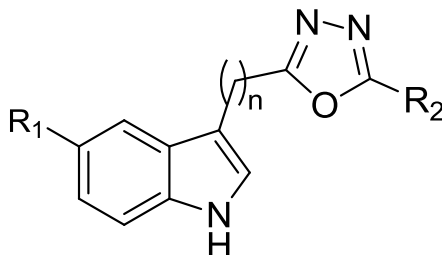
En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), X es N, Y es O, n es igual a 1 o 2 y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y tres heteroátomos sustituido con un metilo según la fórmula (IV):



Fórmula (IV)

15

En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), X es N, Y es O, n es igual a 1 o 2, y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y tres heteroátomos sustituido con un radical R2 que es metilo, hidroxilo o tiol según la fórmula (V):

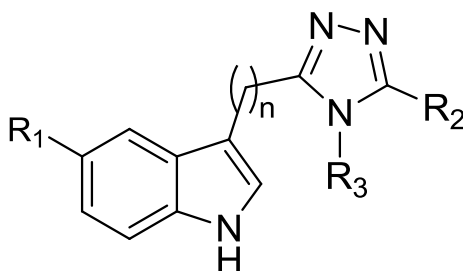


5

Fórmula (V)

En otra realización preferida, en el compuesto de fórmula general (I), donde X es N, Y es N, n es igual a 1 o 2, y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y tres heteroátomos sustituido con un radical R2 que es hidroxilo o tiol y un radical R3 que es alquilo según la fórmula (VI):

10



Fórmula (VI)

En otras realizaciones preferidas, el compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:

- 15
- N-Alil-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida (1)
 - N-Alil-3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propanamida (2)
 - 2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida (3)
 - 3-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-N-(prop-2-in-1-il)propanamida (4)
 - 2-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-5-metiloxazol (5)

20

 - 2-((1H-Indol-3-il)metil)-5-metiloxazol (6)
 - 2-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-5-metiloxazol (7)
 - 2-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-5-metiloxazol (8)
 - 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (9)
 - 5-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (10)

- 2-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (11)
 - 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (12)
 - 5-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (13)
 - 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metilo)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (14)
 - 5 • 5-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (15)
 - 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ol (16)
 - 5-((1H-Indol-3-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ol (17)
 - 4-Etil-5-((5-metoxi-1H-indol-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (18)
 - 5-((1H-Indol-3-il)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (19)
- 10 o un isómero, un solvato, un pro-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Constituye igualmente un objeto de la presente invención, un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (II) según las reivindicaciones 1 y 2, consistente en el
 15 tratamiento del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1H-indol-3-ilo en acetonitrilo seco con alilamina o propargilamina en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP).

En una realización preferida, el compuesto de fórmula general (III) se obtiene mediante un
 20 procedimiento consistente en el tratamiento de la correspondiente N-(prop-2-inil) alquilamida derivada de 1H-indol-3-ilo en diclorometano seco con cloruro de oro (III).

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (IV) se obtiene mediante un
 25 procedimiento consistente en la reacción de un alquil éster del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1H-indol-3-ilo con acetamidoxima en presencia de hidruro sódico.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (V) se obtiene mediante un
 procedimiento consistente en la reacción del correspondiente ácido carboxílico derivado de
 30 1H-indol-3-ilo en acetonitrilo seco con la correspondiente hidrazida sustituida en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), seguida del tratamiento con oxicloruro de fósforo.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (VI) se obtiene mediante un
 procedimiento consistente en reacción de la hidrazida del correspondiente ácido carboxílico

derivado de 1H-indol-3-ilo con un isocianato o isotiocianato sustituido en una mezcla de ácido acético y agua, seguida del tratamiento con hidróxido sódico en etanol.

5 Constituye un ulterior objeto de la presente invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) a (VI), pudiendo incluir además otro principio activo. En una realización preferida, la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral.

10 Constituye igualmente un objeto de la presente invención el uso de los compuestos neurogénicos basados en melatonina según una cualquiera de las fórmulas generales (I) a (VI) o de los seleccionados entre los compuestos (1) a (19) en la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso que se seleccionan entre las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos cognitivos, las enfermedades o trastornos psiquiátricos, los traumas o lesiones
15 celulares, las afecciones neurológicas y las enfermedades o trastornos relacionados con el ciclo circadiano.

En una realización preferida, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson,
20 amiloidosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad degenerativa de la retina, la parálisis cerebral, así como una combinación de las mismas.

En otra realización preferida, el trastorno cognitivo se selecciona entre alteración de memoria, pérdida de memoria separada de la demencia, deterioro cognitivo leve,
25 disminución cognitiva relacionada con la edad, pérdida de memoria por déficit de atención, deterioro cognitivo como consecuencia del uso de anestésicos generales, de quimioterapia o de radioterapia, deterioro cognitivo asociado a trauma post-quirúrgico o a intervención terapéutica, declive cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o con epilepsia, demencia senil, demencia vascular, delirio, así como enfermedades relacionadas o una
30 combinación de las mismas.

En otra realización preferida, la enfermedad o el trastorno psiquiátrico se selecciona entre depresión, depresión mayor, depresión neurótica, depresión provocada por el consumo de drogas o alcohol, depresión post-traumática, depresión post-parto, ansiedad, trastorno

obsesivo-compulsivo, trastorno bipolar, fobia social, trastorno del estado de ánimo estacional, así como enfermedades relacionadas o una combinación de las mismas.

5 En otra realización preferida, el trauma o lesión celular se selecciona entre trauma o lesión neurológica, cirugía cerebral o de la médula espinal, lesión de la retina, lesiones relacionadas con epilepsia, lesiones cerebrales o de la médula espinal en relación con el tratamiento del cáncer, lesiones cerebrales o de la médula espinal relacionadas con infecciones, procesos inflamatorios, toxinas ambientales, episodios isquémicos, así como enfermedades relacionadas o una combinación de las mismas.

10

En otra realización preferida, la afección neurológica se selecciona entre el trastorno del aprendizaje, autismo, trastorno por déficit de atención, narcolepsia, trastorno del sueño, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, así como enfermedades relacionadas o una combinación de las mismas.

15

En otra realización preferida, la enfermedad o trastorno relacionado con el ciclo circadiano se selecciona entre los trastornos del sueño, fatiga diurna, pérdida de eficacia mental, debilidad e irritabilidad y el síndrome transoceánico, así como enfermedades relacionadas o una combinación de las mismas.

20

Por último, constituye igualmente un objeto de la presente invención el uso de los compuestos neurogénicos basados en melatonina, según una cualquiera de las fórmulas generales (I) a (VI) o de los seleccionados entre los compuestos (1) a (19), como reactivo en ensayos biológicos.

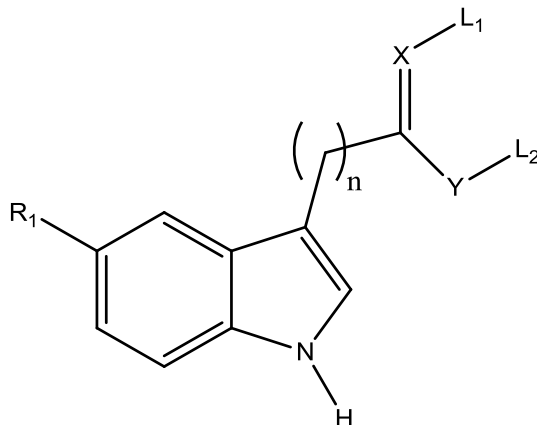
25

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se relaciona con la síntesis de nuevos productos de fórmula general (I) y su empleo en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso relacionadas con degeneración neuronal, trastornos psiquiátricos y cognitivos, trastornos del estado de ánimo, trauma o lesión tisular, u otro trastorno neurológico relacionado, en el que el aumento de la neurogénesis, la modulación de los receptores de melatonina y/o de serotonina, las propiedades antioxidantes y/o las propiedades colinérgicas curen o alivien la afección o trastorno.

35

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



donde

5 R₁ es H, alquilo (C1-C6) o alcoxilo (C1-C6)

n = 1-6

10 X es O o N, con la particularidad de que cuando X es O, Y es N, L₁ está ausente y L₂ es alquenoilo o alquinoilo

15 Y es O o N, con la particularidad de que cuando Y es O, X es N y L₁ y L₂ dan lugar a un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y que puede estar sustituido por hidrógeno, alquilo (C1-C6), hidroxilo, alcoxilo (C1-C6), tiol o mercaptoalquilo (C1-C6)

20 L₂ es alquenoilo, alquinoilo (cuando X es O) o forma junto con L₁ un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y que puede estar sustituido por hidrógeno, alquilo (C1-C6), hidroxilo, alcoxilo (C1-C6), tiol o mercaptoalquilo (C1-C6)

o un isómero, un solvato, un pro-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la definición anterior de los compuestos de fórmula general (I), los siguientes términos tienen el significado indicado:

25

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que consisten en átomos de carbono e hidrógeno, que no tienen insaturación,

que tienen de 1 a 6 átomos de carbono 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 o *n*-hexilo.

- 5 El término “alcoxilo” se refiere a un radical de fórmula O-R donde R es un grupo alquilo como definido anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

El término “alquenilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo,
 10 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquenilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “alquinilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas lineales o
 15 ramificadas que contienen al menos un enlace carbono-carbono triple, por ejemplo, etinil y propinil. Los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

20 El término “heterociclo” se refiere a un radical estable monocíclico de 5 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que está formado por átomos de carbono y al menos dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

25 “Halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “mercaptoalquilo” se refiere a un radical de fórmula S-R donde R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, mercaptometilo, mercaptoetilo, mercaptopropilo, etc.

30

Los compuestos cubiertos por esta invención incluyen los compuestos definidos en las fórmulas generales, en las reivindicaciones y los descritos en los ejemplos.

La invención también incluye aquellos compuestos que difieren sólo en la presencia de uno
 35 o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las

presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

5 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, 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
10 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.

15 Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran las sales, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o cualquier otro compuesto que, cuando se administra a un paciente es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto según se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del
20 alcance de la invención ya que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, solvatos, pro-fármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

El término "prodroga" o "pro-fármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto
25 derivado de un compuesto de fórmula (I), como por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc., que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un
30 compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho pro-fármaco puede
35 llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos previstos en el presente documento, se sintetizan mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de los compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o pro-fármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencia la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie original.

Cualquier compuesto que es un pro-fármaco de un compuesto de fórmula general (I) está dentro del alcance de la invención. El término "pro-fármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y están ambas formas dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos

adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

5 Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, pro-fármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos 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, 10 superiores al 70%, y todavía más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o pro-fármacos.

15 Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, pueden ser utilizados, por tanto, en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición, en la que el aumento de la neurogénesis, la modulación de los receptores de melatonina y/o de serotonina, las propiedades antioxidantes y las propiedades anticolinérgicas de los compuestos de la invención prevengan, curen o alivien dicha enfermedad o afección. Las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad 20 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables, constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

25 La cantidad de compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, terapéuticamente eficaz que debe administrarse así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

30

La presente invención se refiere además a los compuestos de fórmulas (I) a (VI) para la fabricación de un medicamento.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende a los compuestos de fórmulas (I) a (VI) como se ha definido previamente y al menos un excipiente, adyuvante y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por cualquier vía de administración apropiada, por ejemplo, oral, parenteral (subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, etc.), rectal, etc.

En una realización particular, dichas composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma farmacéutica de administración por vía oral, bien en forma sólida o líquida. Ejemplos
10 ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., y pueden contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales. Las
15 composiciones farmacéuticas también pueden ser adaptadas para su administración parenteral, en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. En cualquier caso, los excipientes se elegirán en función de la forma farmacéutica de
20 administración seleccionada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de su preparación puede encontrarse en el libro "*Tratado de Farmacia Galénica*", de C. Faulí i Trillo, 10 Edición, 1993, Luzán 5, S.A. de Ediciones, o en cualquier libro de similares características que exista en cada país.

25 Dado que los compuestos de la presente invención dan lugar al aumento de la neurogénesis, modulan los receptores de melatonina y/o de serotonina y presentan propiedades antioxidantes y/o propiedades colinérgicas, dichos compuestos pueden ser útiles para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso relacionadas con degeneración neuronal,
30 trastornos psiquiátricos y cognitivos, trauma o lesión celular, u otro trastorno neurológico relacionado. También para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el ciclo circadiano.

La degeneración neuronal incluye un trastorno neurodegenerativo, un trastorno de las
35 células madre neurales, un trastorno de las células progenitoras neurales, un episodio

isquémico o una combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, los trastornos neurodegenerativos incluyen, aunque de manera no limitante, la enfermedad de Alzheimer, patologías priónicas (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeld-Jacob), la enfermedad de Parkinson, amiloidosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad degenerativa
5 de la retina, la parálisis cerebral o una combinación de las mismas. Los trastornos cognitivos incluyen demencia senil, demencia vascular, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención, así como trastornos relacionados o una combinación de los mismos.

Las condiciones psiquiátricas incluyen, de manera no limitante, depresión, depresión
10 neurótica, depresión provocada por el consumo de drogas y/o alcohol, depresión post-traumática, depresión post-parto, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno bipolar, fobia social, trastorno del estado de ánimo estacional y sus combinaciones.

Los trastornos cognitivos incluyen, de manera no limitante, alteración de memoria, pérdida
15 de memoria separada de la demencia, deterioro cognitivo leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, deterioro cognitivo como consecuencia del uso de anestésicos generales, quimioterapia, tratamiento por radiación, trauma post-quirúrgica, intervención terapéutica, declive cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o la epilepsia, la demencia, el delirio, o una combinación de los mismos.

20 En otro aspecto, los compuestos anteriormente definidos y las composiciones derivadas de los mismos se utilizan para tratar un trauma o lesión celular, incluyendo trauma neurológico o lesión, cirugía cerebral o de la médula espinal, lesión de la retina, lesiones relacionadas con epilepsia, lesiones cerebrales o de la médula espinal, lesiones cerebrales o de la
25 médula espinal en relación con el tratamiento del cáncer, lesiones cerebrales o de la médula espinal relacionadas con infecciones, procesos inflamatorios, toxinas ambientales, episodios isquémicos, o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, los compuestos y las composiciones objeto de la presente patente se
30 utilizan para tratar afecciones neurológicas, como trastorno del aprendizaje, autismo, trastorno por déficit de atención, narcolepsia, trastorno del sueño, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, o una combinación de las mismas.

En otro aspecto, los compuestos y las composiciones objeto de la presente patente se
35 utilizan para tratar los síntomas relacionados con el ciclo circadiano o la alteración horaria,

como son: los trastornos del sueño, fatiga diurna, pérdida de eficacia mental, debilidad e irritabilidad y el síndrome transoceánico.

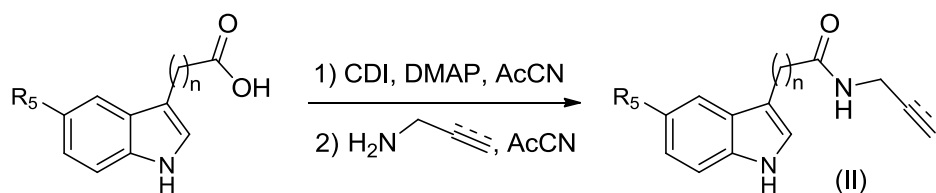
5 La presente invención se relaciona asimismo con un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con la neurogénesis, la modulación de los receptores de melatonina y/o de serotonina, presencia de antioxidantes y/o la inhibición de colinesterasas.

10 La presente invención se relaciona igualmente con un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con la neurogénesis, la modulación de los receptores de melatonina y/o de serotonina, presencia de antioxidantes y/o la inhibición de colinesterasas, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido previamente.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados como reactivos en ensayos biológicos. Esto incluye su uso para el estudio de la biología y los mecanismos de neurogénesis, su uso como ligandos de los receptores de melatonina y serotonina, su uso como agentes antioxidantes y colinérgicos.

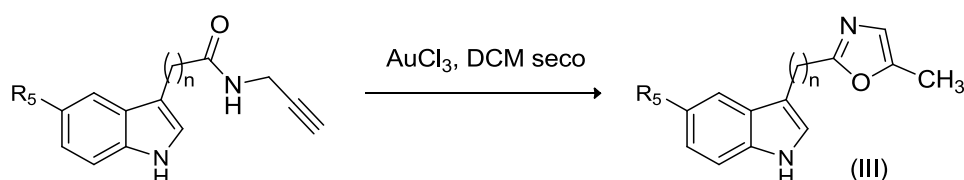
20 Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) pueden ser obtenidos o producidos mediante una vía sintética química u obtenidos a partir de una materia natural de distinto origen. Los siguientes ejemplos se dan solo como una ilustración adicional de la invención, no deben tomarse como una definición de los límites de la invención.

25 Los esquemas 1-5 muestran los procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención de fórmulas generales (II) – (VI). Por ejemplo, el tratamiento del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1*H*-indol-3-ilo en acetonitrilo seco con alilamina o propargilamina en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 4-
30 (dimetilamino)piridina (DMAP) condujo a la obtención de los productos de fórmula general (II) (Esquema 1).



Esquema 1

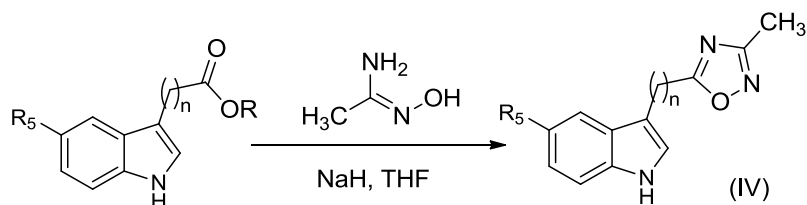
El tratamiento de la correspondiente *N*-(prop-2-inil)alquilamida derivada de 1*H*-indol-3-ilo en diclorometano seco con cloruro de oro (III) permitió obtener los compuestos de fórmula general (III) (Esquema 2).



Esquema 2

10

La reacción de un alquil éster del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1*H*-indol-3-ilo con acetamidoxima en presencia de hidruro sódico proporcionó los compuestos de fórmula general (IV) (Esquema 3).

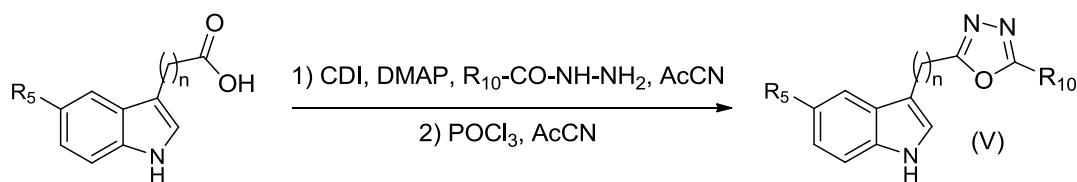


15

Esquema 3

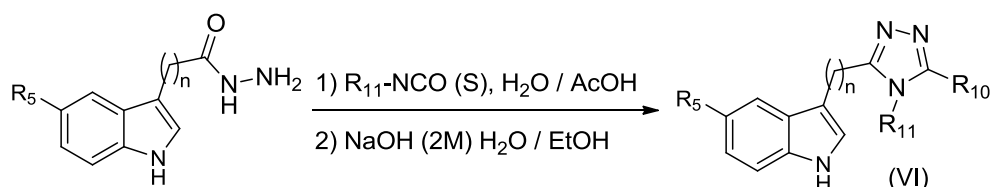
La reacción del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1*H*-indol-3-ilo en acetonitrilo seco con la correspondiente hidrazida sustituida en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), seguida del tratamiento con oxicluro de fósforo condujo a los compuestos de fórmula general (V) (Esquema 4).

20



Esquema 4

La reacción de la hidrazida del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1*H*-indol-3-ilo con un isocianato o isotiocianato sustituido en una mezcla de ácido acético y agua, seguida del tratamiento con hidróxido sódico en etanol, condujo a los compuestos de fórmula general (VI) (Esquema 5).



Esquema 5

Los compuestos de la presente invención pueden ser purificados mediante métodos convencionales, tales como cristalización o cromatografía. Cuando el procedimiento de síntesis química conduce a mezclas de isómeros, éstos pueden ser separados por técnicas convencionales como cromatografía preparativa. En el caso de centros estereogénicos los compuestos pueden ser obtenidos en forma de racémico o bien los enantiómeros puros pueden ser preparados mediante síntesis estereoselectiva, estereoespecífica o mediante resolución.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1. Cultivos de células madre neuronales de ratas Wistar adultas tratadas con vehículo (basal), melatonina (ligando endógeno de los receptores MT), luzindol (antagonista de los receptores MT), 4, 11 y 14, todos a una concentración de 10 micromolar durante 48 horas. Se empleó el anticuerpo anti-beta-tubulina (clon Tuj1) como marcador asociado a neurogénesis temprana.

Figura 2. Cultivos de células madre neuronales de ratas Wistar adultas tratadas con vehículo (basal), melatonina (ligando endógeno de los receptores MT), luzindol (antagonista de los receptores MT), 4, 11 y 14, todos a una concentración de 10 micromolar durante 48 horas. Se empleó el anticuerpo MAP-2 (microtubule-associated protein 2) como marcador asociado a madurez neuronal.

MODO DE REALIZACION DE LA INVENCION

1. Síntesis de los compuestos de la invención

10

***N*-Alil-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acetamida (1).** Sobre una disolución de ácido 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acético (172 mg, 0.84 mmol) en 20 mL de acetonitrilo seco, se añadieron carbonildiimidazol (CDI) (163 mg, 1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (10 mg, 0.08 mmol). Después de agitar durante 2 horas a 50 °C se añadió alilamina (92 µL, 1.26 mmol), manteniendo la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un crudo que fue tratado con HCl 1M (20 mL) y la suspensión resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con 2 M de NaOH (3 x 20 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó a vacío, dando lugar a **1** (178 mg, 86%) como un aceite amarillo que cristalizó al reposar. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 – 10.66 (s, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.14 – 7.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.07 – 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 – 6.67 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.85 – 5.70 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (dd, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.97 (dd, *J* = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.72 (s, 3H), 3.71 – 3.66 (m, 2H), 3.48 – 3.48 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 170.51, 152.96, 135.49, 131.21, 127.49, 124.42, 114.85, 111.90, 111.04, 108.61, 100.53, 55.30, 40.90, 32.70. HPLC-MS (*m/z*) [MH⁺] 245.

20

25

***N*-Alil-3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propanamida (2).** De acuerdo con la preparación de *N*-alil-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il) acetamida (**1**), a partir del ácido 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propanoico (80 mg, 0.36 mmol), se obtuvo **2** (81 mg, 87%) como un sólido marrón. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 – 10.54 (s, 1H), 8.03 – 7.93 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.05 – 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.99 – 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 – 6.66 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.83 – 5.69 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 5.11 – 4.98 (m, 2H), 3.76 – 3.74 (s, 3H), 3.71 – 3.65 (tt, *J* = 5.6, 1.7 Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 172.08, 153.25, 135.87,

30

35

131.72, 127.66, 123.14, 115.30, 113.98, 112.25, 111.34, 100.62, 55.72, 41.18, 36.48, 21.44. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 259.

2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (3). Siguiendo un método similar al anterior para la obtención de **1**, a partir del ácido 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acético (200 mg, 1 mmol) y propargilamina (0.64 ml, 1 mmol) se obtuvo **3** (146 mg, 61%) como un sólido blanco. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.33 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.91, 153.45, 131.65, 127.93, 124.87, 112.36, 111.53, 108.73, 100.99, 81.81, 73.26, 55.79, 32.93, 28.39. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 243.

3-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)propanamida (4). Empleando el método descrito para la obtención de **1**, a partir del ácido 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propanoico (192 mg, 1 mmol) y propargilamina (0.71 ml, 1.1 mmol) se obtuvo **4** (160 mg, 65%) como un sólido blanco. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.09 – 3.07 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ 173.16, 155.26, 133.31, 129.32, 124.06, 115.76, 113.29, 112.93, 101.79, 82.19, 72.44, 56.54, 37.93, 29.38, 22.53. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 257.

2-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-5-metiloxazol (5). A una solución de 3-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(prop-2-inil)propanamida (377 mg, 1.67 mmol) en 20 mL de diclorometano seco se añadió cloruro de oro (III) (50 mg, 0.167 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 18 h. Después de este tiempo, se añadió trietilamina (0.5 mL) y la mezcla resultante se filtró sobre una columna corta de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a vacío y el aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice para dar **5** (23 mg, 7%). 1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 10.14 (s, 1H), 7.45 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.30 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.04 – 6.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H; s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C -NMR (75 MHz, Metanol- d_4) δ 164.4, 148.6, 138.3, 127.0, 126.0, 123.8, 121.7, 120.0, 119.1, 113.5, 109.8, 117.3, 111.0, 31.8, 30.2, 22.5. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 227.

2-((1*H*-Indol-3-il)metil)-5-metiloxazol (6). A partir de 2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(prop-2-inil)acetamida (268 mg, 1.26 mmol), el compuesto **6** se obtuvo como un polvo blanco (76

mg, 29%), de acuerdo con la síntesis descrita para **5**. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). HPLC-MS (m/z) [MH^+] 241.

5

2-((5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)metil)-5-metiloxazol (7). De acuerdo con la síntesis descrita para **5**, a partir de **3** (100 mg, 0.41 mmol), el compuesto **7** se obtuvo como un sólido de color pálido (18 mg, 18%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.52, 155.48, 144.90, 133.81, 128.38, 129.21, 124.04, 112.82, 112.72, 109.16, 106.68, 56.87, 28.43, 13.14. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 243.

10

2-(2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-5-metiloxazol (8). De acuerdo con la síntesis descrita para **5**, a partir de **4** (30 mg, 0.11 mmol) se obtuvo **8** como un sólido marrón claro (11 mg, 38%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 3.11 (ddd, J = 9.4, 6.1, 2.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.32, 155.90, 145.49, 131.08, 127.71, 128.10, 123.63, 112.61, 111.72, 110.01, 105.79, 55.46, 28.28, 24.97, 12.43. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 257.

15

5-((5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)metil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (9). 2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)acetato de etilo (150 mg, 0.64 mmol) es adicionado sobre una mezcla de acetamidoxima (150 mg, 0.64 mmol), hidruro sódico (61 mg, 2.5 mmol) y tamiz molecular (1.5 mg) en THF anhidro (5 mL) previamente agitada y calentada a 50°C durante 2 horas. Tras la adición la agitación se mantiene durante 2 horas a 80°C tras las cuales la mezcla se filtra y se evapora el disolvente. El crudo resultante se purifica por cromatografía para dar **9** (87 mg, 56%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.23, 167.24, 154.38, 131.23, 127.15, 123.74, 112.89, 112.06, 107.76, 100.33, 55.88, 23.26, 11.60. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 244.

20

25

5-(2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (10). Siguiendo un procedimiento semejante al anterior, a partir de 3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propanato de etilo (173 mg, 0.7 mmol), se obtuvo **10** (80 mg, 45%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 – 6.60 (m,

30

35

1H), 3.74 (s, 3H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 2.28 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 180.04, 167.35, 153.71, 131.95, 127.73, 123.90, 112.82, 112.73, 111.95, 100.54, 55.99, 27.40, 22.58, 11.80. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 258.

5 **2-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (11)**. Sobre una solución del ácido 3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propanoico (234 mg, 1 mmol) en 20 mL de acetonitrilo seco se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (163 mg, 1 mmol) y DMAP (10 mg, 0.08 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió acetilhidrazida (87 mg, 1.17 mmol) y la agitación se mantuvo 18 horas adicionales. Tras la eliminación del
 10 disolvente a vacío se obtuvo un crudo que fue tratado con HCl 1M (20 mL) y la suspensión resultante fue extraída con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se juntaron, se lavaron con 2 M de NaOH (3 x 20 ml) y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Tras la eliminación del disolvente orgánico a presión reducida se obtuvo *N'*-acetil-3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propanhidrazida (207 mg, 70%) como un sólido blanco, que se empleó en el
 15 siguiente paso sin purificar. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 2H), 1.83 (s, 3H). ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171.4, 168.6, 153.6, 132.0, 127.9, 123.6, 113.9, 112.6, 111.7, 100.8, 56.0, 34.6, 21.4, 21.2. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 276.

20 Sobre una solución de la anterior hidrazida intermedia (107 mg, 0.38 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió oxiclورو de fósforo (0.04 mL, 0.42 mmol) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 180 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar **11** (30 mg, 30%) como un sólido blanco. ^1H NMR
 25 (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (m, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.48 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.79, 163.64, 154.05, 131.37, 127.39, 122.40, 113.78, 112.34, 111.95, 100.28, 55.93, 26.17, 22.34, 10.90. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 258.

30 **5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (12)**. Una mezcla de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetohidrazida (86 mg, 0,4 mmol), CDI (76 mg, 0.47 mmol) y trietilamina (0.11 ml, 0.8 mmol) en THF se calentó a 100 ° C durante 15 min. Se evaporó el disolvente y el residuo se re-suspendió en una pequeña cantidad de agua (2 ml), que se puso a pH 12-13 con NaOH (conc.) y se filtró. El filtrado se recogió y se acidificó con HCl (conc.), precipitando **12**
 35 como un sólido blanco nacarado, que se aisló por filtración (72 mg, 73%). ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d6) δ 12.12 – 12.01 (s, 1H), 10.90 – 10.84 (s, 1H), 7.28 – 7.25 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.24 (s, 1H), 7.01 – 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 – 6.72 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.94 (s, 2H), 3.74 – 3.70 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ 156.46, 155.07, 153.18, 131.24, 127.03, 124.78, 112.22, 111.27, 105.87, 100.11, 55.30, 22.54. HPLC-MS
5 (m/z) [MH^+] 246.

5-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (13). Siguiendo el procedimiento del producto anterior, a partir de 3-(1H-indol-3-il)propanhidrazida (56 mg, 0.27 mmol) se obtuvo **13** (22 mg, 35%) como un sólido blanco nacarado. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.98 – 8.94 (s, 1H),
10 8.07 – 8.00 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 – 7.02 (s, 1H), 3.23 – 3.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ 158.14, 156.24, 136.52, 127.10, 124.35, 121.51, 118.94, 118.63, 111.87, 107.30, 27.38, 19.20. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 230.

5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metilo)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (14). Una mezcla de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetohidrazida (comercial) (83 mg, 0.37 mmol), KOH (70 mg, 1.24 mmol) y un exceso de disulfuro de carbono (1.35 mL, 38 mmol) en EtOH se calentó a 155 °C durante 10 min bajo irradiación de microondas. El disolvente y el exceso de disulfuro de carbono se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se resuspendió en agua. La solución se
20 acidificó con HCl conc., precipitando **14** como un sólido amarillo que se separó por filtración (91 mg, 95%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.37 – 14.29 (s, 1H), 10.95 – 10.88 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.27 (s, 1H), 7.02 – 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 – 6.72 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.15 (s, 2H), 3.74 – 3.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ 177.73, 163.44, 153.25, 131.23, 126.94, 125.01, 112.28, 111.38, 105.39,
25 100.08, 55.31, 21.74. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 262.

5-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (15). Siguiendo el procedimiento anterior, a partir de 3-(1H-indol-3-il)propanhidrazida (67 mg, 0.33 mmol) se obtuvo **15** (74 mg, 97%) como un sólido naranja. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.31 – 14.23 (s, 1H), 10.88 –
30 10.80 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.08 – 3.07 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6) δ 177.76, 163.43, 136.15, 126.55, 124.46, 121.35, 118.82, 118.10, 111.63, 105.70, 26.9, 19.91. HPLC-MS (m/z) [MH^+] 246.

5-((5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)metil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ol (16). Sobre una solución de 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acetohidrazida (comercial) (66 mg, 0.3 mmol) en una mezcla de agua (2.5 mL) y ácido acético (6 gotas) se añadió isocianato de metilo (0.60 mL, 0.97 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOH (3 mL), tratándose a continuación con NaOH 2M (2.25 mL). La mezcla se calienta bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 15 min. Se evapora el disolvente y el crudo se suspendió en agua (1 mL), se llevó a pH 2 mediante la adición de HCl conc., precipitando **16** como un sólido blanco que se separó por filtración (58 mg, 75%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 155.65, 153.43, 147.20, 131.77, 127.50, 124.77, 112.51, 111.54, 107.40, 100.68, 55.65, 26.88, 22.86. HPLC-MS (*m/z*) [MH⁺] 259.

5-((1*H*-Indol-3-il)metil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ol (17). A partir de 2-(1*H*-indol-3-il)acetohidrazida (19 mg, 0.1 mmol), de acuerdo con el procedimiento anterior, se obtuvo **17** como un sólido cristalino de color blanco (14 mg, 62%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.96 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 155.71, 147.25, 136.71, 127.21, 124.26, 121.65, 119.00, 118.77, 111.96, 107.82, 26.97, 22.94. HPLC-MS (*m/z*) [MH⁺] 229.

4-Etil-5-((5-metoxi-1*H*-indol-3-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (18). Sobre una solución de 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acetohidrazida (74 mg, 0.33 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 10 mL) se añadió tioisocianato de etilo (0.035 mL, 0.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La aciltiosemicarbazida intermedia se separó mediante filtración (53 mg, 60%). Siguiendo el procedimiento anterior para la ciclación (ver síntesis de **16**), a partir de 40 mg (0.13 mmol) de este intermedio se obtuvo **18** (30 mg, 80%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.51 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 166.63, 153.49, 151.61, 131.74, 127.43, 125.08, 112.60, 111.58, 107.29, 100.64, 55.65, 38.62, 22.22, 13.23. HPLC-MS (*m/z*) [MH⁺] 289.

5-((1*H*-Indol-3-il)metil)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (19). A partir de 2-(1*H*-indol-3-il)acetohidrazida (19 mg, 0.1 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para **16**, se obtuvo **19** como un sólido blanco perlado (16 mg, 62%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 166.65, 151.68, 136.68, 127.12, 124.60, 121.73, 119.13, 118.71, 112.04, 107.67, 38.71, 22.33, 13.31. HPLC-MS (*m/z*) [MH⁺] 259.

2. Evaluación biológica

10

2.1. Ensayos de unión a receptores de melatonina MT₁ y MT₂ y estudio de la actividad intrínseca

Los productos de la invención se evaluaron frente a receptores humanos de melatonina de tipo MT₁ y MT₂ transfectados en líneas celulares HEK y CHO, empleando 2-[¹²⁵I]yodomelatonina como radioligando y siguiendo protocolos descritos (Ettaoussi, M.; Sabaouni, A.; Rami, M.; Boutin, J. A.; Delagrangé, P.; Renard, P.; Spedding, M.; Caignard, D.-H.; Berthelot, P.; Yous, S. Design, synthesis and pharmacological evaluation of new series of naphthalenic analogues as melatonergic (MT₁/MT₂) and serotonergic 5-HT_{2C} dual ligands (I). *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 310-323; Audinot, V.; Mailliet, F.; Lahaye-Brasseur, C.; Bonnaud, A.; Le Gall, A.; Amosse, C.; Dromaint, S.; Rodriguez, M.; Nagel, N.; Galizzi, J. P.; Malpoux, B.; Guillaumet, G.; Lesieur, D.; Lefoulon, F.; Renard, P.; Delagrangé, P.; Boutin, J. A. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2003**, *367*, 553-561).

25

Las líneas celulares HEK y CHO con expresión estable de receptores humanos de melatonina de tipo MT₁ y MT₂ fueron cultivadas en medio DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) suplementado con 10% de suero fetal bovino, 2 mM de glutamina, 100 UI / mL de penicilina y 100 mg / mL de estreptomina. Las células se cultivaron hasta confluencia a 37 °C (95% O₂ / 5% de CO₂), se suspendieron en PBS que contenía 2 mM de EDTA y se centrifugaron a 1000 x g durante 5 min a 4 °C. El sedimento resultante se suspendió en tampón Tris 5 mM (pH 7.5), que contenía 2 mM de EDTA, y se homogeneizó. A continuación, el homogeneizado se centrifugó (95.000 x g, 30 min, 4 °C) y el sedimento resultante se suspendió en tampón Tris 75 mM (pH 7.5) con 12.5 mM de MgCl₂ y 2 mM de

30

EDTA. Las alícuotas de las preparaciones de membrana se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

Los ensayos de unión se realizaron mediante la adición de las preparaciones de membrana de células transfectadas de tipo HEK o CHO diluidas en tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7.4, con 5 mM de MgCl₂) a 2-[¹²⁵I]yodomelatonina (25 o 200 pM para receptores MT₁ y MT₂, respectivamente, expresados en células HEK o 20 pM para receptores MT₁ y MT₂ expresados en células CHO) y el compuesto a ensayar. La unión no específica se definió en presencia de 1 μM de melatonina. Después de 120 min de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo por filtración rápida a través de filtros GF/B previamente empapados con una solución de polietilenimina al 0.5% (v / v). Los filtros se lavaron tres veces con 1 mL de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7.4) enfriado con hielo. Los datos de las curvas dosis-respuesta (siete concentraciones en duplicado) se analizaron utilizando el programa PRISM (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA) para calcular la IC₅₀ (concentración inhibitoria 50). Los resultados se encuentran en la tabla 1 y se expresan como $K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / K_D))$, donde [L] es la concentración de radioligando usado en el ensayo y K_D, la constante de disociación del radioligando.

Los ensayos de actividad intrínseca se realizaron empleando [³⁵S] GTPγS (5'-O-[gamma-tio]trifosfato de guanosina). Las preparaciones de membranas de células CHO transfectadas que expresan los subtipos MT₁ y MT₂, junto con el compuesto ensayado, fueron diluidas en tampón HEPES (20mM, pH 7.4, 100 mM de NaCl, 3 μM de GDP, 3 mM de MgCl₂, y 20 μg/mL de saponina). Para medir la actividad agonista, sobre la preparación conteniendo las membranas (20 μg / mL) y el producto a evaluar se añadió una solución 0.2 nM de [³⁵S] GTPγS y el conjunto se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Para evaluar la actividad antagonista, las membranas se incubaron previamente tanto con melatonina (3 nM) como con el producto a ensayar durante 30 min antes de la adición de [³⁵S] GTPγS. La unión no específica se definió utilizando GTPγS frío (10 μM). Todas las reacciones se detuvieron mediante filtración rápida a través de filtros GF / B, seguido de tres lavados sucesivos con tampón enfriado con hielo. Los niveles habituales de [³⁵S] GTPγS (expresados en dpm) en la unión con las membranas CHO-MT₂ fueron: 2000 para la actividad basal, 8000 en presencia de melatonina 1 μM y 180 en la presencia de 10 mM GTPγS que define la unión no específica. Los datos de la curvas dosis-respuesta (siete concentraciones por duplicado) fueron analizados utilizando el programa PRISM (Graph Pad Software Inc., San Diego, CA) para calcular la EC₅₀ (concentración efectiva al 50%) y E_{max}

(efecto máximo, expresado como el porcentaje con relación al observado con 1 μ M de melatonina definido como 100%) para los agonistas. La potencia de los antagonistas se expresaron como $K_B = IC_{50} / 1 + ([Ago] / EC_{50} \text{ ago})$, donde IC_{50} es la concentración de antagonista que proporciona el 50% de inhibición de la unión de [35 S] GTP γ S en presencia de una concentración fija de la melatonina ($[Ago]$) y $EC_{50} \text{ ago}$ es la EC_{50} del agonista cuando se probó solo. El valor EI_{max} (efecto inhibitor máximo) se expresó como el porcentaje del efecto observado con melatonina, 30 nM o 3nM ($[ago]$) para los receptores hMT $_1$ y hMT $_2$, respectivamente. Cuando EI_{max} es superior al 80%, el producto es un agonista; cuando es inferior al 20%, antagonista; y entre estas dos cifras, agonista parcial. Los resultados de la actividad intrínseca de una selección de los productos de la invención se encuentran recogidos en la tabla 2.

Tabla 1. Datos de unión (*binding*) a receptores de melatonina MT₁ y MT₂ (K_i, molar) de los productos de la invención.

Comp.	MT ₁	MT ₂
1	1.7 10 ⁻⁸	4.9 10 ⁻⁹
2	2.5 10 ⁻⁹	4.5 10 ⁻¹⁰
3	1.4 10 ⁻⁸	3.8 10 ⁻⁹
4	5.0 10 ⁻⁹	1.0 10 ⁻⁹
5	> 10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁵
6	> 10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁵
7	> 10 ⁻⁵	2.8 10 ⁻⁷
8	> 10 ⁻⁵	5.0 10 ⁻⁷
9	1.7 10 ⁻⁷	4.4 10 ⁻⁸
10	> 10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁵
11	7.0 10 ⁻⁷	1.9 10 ⁻⁷
12	> 10 ⁻⁵	1.6 10 ⁻⁷
13	> 10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁵
14	> 10 ⁻⁵	5.3 10 ⁻⁷
15	> 10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁵
16	> 10 ⁻⁵	5.6 10 ⁻⁷
17	> 10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁵
18	> 10 ⁻⁵	2.1 10 ⁻⁷
19	> 10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁵

Tabla 2. Actividad intrínseca de los productos de la invención sobre los receptores de melatonina MT₁ y MT₂

Comp	MT ₁			MT ₂		
	EC ₅₀ (M)	EI _{max} (%)	Carácter	EC ₅₀ (M)	EI _{max} (%)	Carácter
3	3.0 10 ⁻⁷	67	Agonista parcial	8.0 10 ⁻⁸	82	Agonista
4	4.0 10 ⁻⁸	100	Agonista	3.0 10 ⁻⁹	99	Agonista
7	nd	nd	nd	1.0 10 ⁻⁶	23	Agonista parcial
8	nd	nd	nd	5.0 10 ⁻⁷	32	Agonista parcial
9	7.0 10 ⁻⁷	16	Antagonista	3.0 10 ⁻⁷	48	Agonista parcial
11	1.0 10 ⁻⁶	19	Antagonista	9.0 10 ⁻⁷	32	Agonista parcial

2.2. Determinación de propiedades antioxidantes

5

La capacidad de los productos de la invención para capturar radicales libres de oxígeno, como una medida de sus propiedades antioxidantes, se evaluó siguiendo el método ORAC-FL (Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay by Fluorescence), descrito por Ou y col. (Ou, B.; Hampsch-Woodill, M.; Prior, R. L. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4619-4626) y parcialmente modificado por Dávalos y col. (Dávalos, A.; Gómez-Cordovés, C.; Bartolomé, B. Extending applicability of the oxygen radical absorbance capacity (ORAC-fluorescein) assay. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 48-54).

15

El experimento se llevó a cabo en un fluorímetro Polarstar Galaxy (BMG Labtechnologies GmbH, Offenburg, Alemania) con lector de placas de 96-pocillos, con filtros de excitación y de emisión a 485-P y 520-P, respectivamente. El equipo fue controlado mediante el software Fluorostar Galaxy (versión 4.11-0) para la medición de fluorescencia. El dihidrocloruro de

2,2'-azobis-(amidinopropano) (AAPH), el ácido (\pm)-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (trolox) y la fluoresceína (FL) se adquirieron en Sigma-Aldrich. La reacción se llevó a cabo en tampón fosfato (75 mM, pH 7.4), con un volumen total de 200 μ L. Diferentes soluciones del producto a ensayar (20 μ L) y de FL (120 μ L, concentración final de 70 mM) se colocaron en una microplaca de 96 pocillos de color negro (Nunc, 96F sin tratar). La mezcla se preincubó durante 15 min a 37 °C, y luego se añadió rápidamente una solución de AAPH (60 μ L, concentración final de 12 mM) usando una pipeta multicanal. La microplaca se colocó inmediatamente en el lector y se registró la fluorescencia cada minuto durante 80 min, agitando automáticamente la microplaca antes de cada lectura. Cada uno de los productos ensayados se midió en ocho concentraciones diferentes (0.1-1 μ M). En cada uno de los experimentos, se emplearon cuatro pocillos para el blanco (FL y AAPH en fosfato tampón, sin muestra) y ocho soluciones de calibración utilizando trolox (1-8 μ M). Todas las mezclas de reacción se prepararon por duplicado y cada producto se midió en tres ensayos independientes como mínimo. Los datos de fluorescencia fueron exportados desde el software Galaxy Fluostar a una hoja de Excel para cálculos posteriores. Las curvas de fluorescencia frente al tiempo fueron normalizadas con el blanco, calculándose a continuación el área bajo la curva (AUC) de cada muestra. Para cada uno de los productos ensayados, la representación gráfica de la AUC frente a la concentración de producto proporcionó rectas, que se ajustaron por regresión lineal.

Los valores de ORAC-FL de los productos de la invención se encuentran recogidos en la tabla 3 y se expresan como equivalentes de trolox (μ mol de trolox / μ mol de producto) en una escala relativa, en la que al trolox se le asignó el valor de la unidad. La melatonina también se evaluó como patrón positivo, dando un valor de ORAC-FL de 2.3 equiv. de trolox, en concordancia con el valor de 2.0 equiv. de trolox, previamente descrito por Sofic et al. (Sofic, E.; Rimpapa, Z.; Kundurovic, Z.; Sapcanin, A.; Tahirovic, I.; Rustembegovic, A.; Cao, G. Antioxidant capacity of the neurohormone melatonin. *J. Neural Transm.* **2005**, *112*, 349-358).

Como puede observarse en la tabla 3, los productos de la invención presentan buenas propiedades antioxidantes, próximas a la melatonina y hasta 2.28 veces más potentes que trolox, el fragmento aromático y activo de la vitamina E y el responsable de la captura de radicales libres. Por lo tanto, los productos de la invención se comportan como antioxidantes útiles para contrarrestar el estrés oxidativo producido por un exceso de radicales libres.

35

Tabla 3. Datos de captura de radicales libres (ORAC-FL), de inhibición de acetilcolinesterasa humana (h-AChE) y de butirilcolinesterasa humana (h-BuChE).

Comp.	ORAC-FL (μmol trolox / μmol producto) ^a	h-AChE (CI_{50} , μM) ^b	h-BuChE (CI_{50} , μM) ^b
1	1.65 \pm 0.08	6.95 \pm 0.34	>10
2	2.05 \pm 0.31	7.59 \pm 0.30	>10
3	1.63 \pm 0.09	>10	>10
4	1.99 \pm 0.12	>10	>10
5	1.62 \pm 0.23	>10	>10
6	1.78 \pm 0.06	>10	>10
10	1.61 \pm 0.04	>10	>10
11	1.66 \pm 0.08	>10	>10
12	1.97 \pm 0.11	6.26 \pm 0.20	>10
13	2.06 \pm 0.22	6.99 \pm 0.26	>10
14	1.94 \pm 0.07	5.07 \pm 0.23	>10
15	2.28 \pm 0.22	6.24 \pm 0.27	>10
16	1.78 \pm 0.02	6.05 \pm 0.41	>10
17	1.52 \pm 0.03	4.86 \pm 0.24	>10
18	1.55 \pm 0.01	6.58 \pm 0.33	>10
19	1.29 \pm 0.19	5.30 \pm 0.41	>10
Melatonina	2.30 \pm 0.10	nd	nd
Tacrina	nd	0.04 \pm 0.002	0.010 \pm 0.004

5 ^aMedia de 3 experimentos independientes \pm desviación estándar. ^bMedia de 3 experimentos independientes \pm SEM.

2.3. Inhibición de acetil- y butirilcolinesterasas humanas

10 Los compuestos de la invención fueron evaluados como inhibidores de acetil- y butirilcolinesterasa humanas (h-AChE y h-BuChE). La medida de la inhibición enzimática se realizó siguiendo el método de Ellman (Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V., Jr.; Feather-Stone, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95). La disolución de ensayo estaba formada por

tampón fosfato 0.1 M a pH=8, ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) 400 μ M, las enzimas h-AChE (acetilcolinesterasa humana recombinante, Sigma Chemical Co.) 0.05 ud/mL o h-BuChE (butirilcolinesterasa de suero humano, Sigma Chemical Co.) 0.024 ud/mL y 800 μ M de yoduro de acetiltiocolina o 500 μ M de butiriltiocolina respectivamente, como sustratos de las reacciones enzimáticas. Los compuestos a evaluar se preincubaron con la enzima durante 5 minutos a 30°C, se añadió el sustrato y se midieron los cambios de absorbancia a 412 nm cada 5 minutos en un espectrómetro UV/VIS Multiskan Spectrum. Se compararon las velocidades de reacción y se calcularon los porcentajes de inhibición debidos a la presencia de los compuestos que se analizaban. La actividad enzimática a cada concentración de compuesto se expresa como porcentaje de actividad con respecto al control en ausencia de compuesto. La CI_{50} se define como la concentración de compuesto que inhibe la actividad enzimática un 50% con respecto al control de enzima sin tratar. Los resultados se encuentran en la tabla 3, expresándose como la media de tres experimentos independientes \pm desviación estándar.

Los resultados de inhibición de colinesterasas humanas indican que la mayoría de los compuestos evaluados son inhibidores selectivos de h-AChE con concentraciones inhibitorias 50 en el orden micromolar. Por lo tanto, son capaces de aumentar moderadamente los niveles del neurotransmisor acetilcolina y mejorar las capacidades cognitivas de los pacientes.

2.4. Ensayos de binding sobre receptores de serotonina

Varios compuestos de la invención fueron ensayados frente a los siguientes subtipos de receptores humanos de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ y 5-HT₇ en la Universidad de Carolina del Norte de Chapel Hill USA (National Institute of Mental Health's Psychoactive Drug Screening Program), donde se siguieron los protocolos experimentales descritos en <http://pdsp.med.unc.edu/>.

De los productos ensayados, se encontró que **12** y **15** son ligandos del receptor 5-HT_{1A} recombinante humano con constantes de inhibición K_i de 7768 y de 957 nanomolar, respectivamente, empleando como radioligando [³H]8-OH-DPAT. En el resto de los receptores ensayados no se observó unión usando una concentración de producto de 10 micromolar, lo que indica una clara selectividad por el subtipo 5-HT_{1A}.

35

También se evaluó la afinidad del compuesto **11** por el sitio del agonista del receptor humano 5-HT_{1A} en células transfectadas HEK-293, empleando [³H]8-OH-DPAT como radioligando (Cerep, www.cerep.com/). A una concentración de 10 micromolar, el producto **11** inhibió la unión del radioligando en un 94% y fue capaz de provocar un 38% de respuesta en comparación con el producto de referencia, serotonina. En un ensayo similar sobre el receptor 5-HT_{2C} el compuesto **11** demostró no estimular ninguna respuesta significativa a dicha concentración.

2.5. Estudios *in vitro* de neurogénesis sobre células madre neurales de ratas adultas

Los estudios de neurogénesis *in vitro* se realizaron empleando cultivos de células madre neurales que se iniciaron a partir de las dos principales áreas neurogénicas: la zona subventricular (SVZ) y la zona subgranular del giro dentado del hipocampo de ratas Wistar adultas. Para ello se diseccionó el cerebro obteniéndose la SVZ y el hipocampo, los cuales fueron disgregados en medio DMEM (Dubecco's Modified Eagle's Medium) (Morales-García, J. A.; Luna-Medina, R.; Alfaro-Cervello, C.; Cortes-Canteli, M.; Santos, A.; García-Verdugo, J. M.; Pérez-Castillo, A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands regulate neural stem cell proliferation and differentiation *in vitro* and *in vivo*. *Glia* **2011**, *59*, 293-307).

Las células obtenidas se cultivaron mediante métodos establecidos para conseguir una proliferación óptima en medio DMEM/F12 (1:1, Invitrogen) y se suplementaron con 10 ng / mL de factor de crecimiento epidérmico (EGF, Peprotech, Londres, Reino Unido), 10 ng / mL de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, Peprotech) y medio B27 (Gibco) (Ferron, S. R.; Andreu-Agullo, C.; Mira, H.; Sánchez, P.; Marqués-Torrejón, M. A.; Farinas, I. A combined *ex/in vivo* assay to detect effects of exogenously added factors in neural stem cells. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 849-859). En estas condiciones las células proliferan en flotación y forman grupos esféricos llamados neuroesferas (NS). Tras 3 días en cultivo las NS se trataron con los productos **4**, **11** y **14** a una concentración de 10 micromolar. Para determinar la capacidad de los compuestos para inducir la diferenciación, las neuroesferas tratadas durante 10 días en flotación, se pegaron sobre un sustrato (cubres tratados con 100 µg / mL de poli-L-lisina) y se trataron durante 24, 48 y 96 horas más en ausencia de factores de crecimiento exógenos y con suero (Morales-García, J. A.; Luna-Medina, R.; Alonso-Gil, S.; Sanz-Sancristóbal, M.; Palomo, V.; Gil, C.; Santos, A.; Martínez, A.; Pérez-Castillo, A. Glycogen synthase kinase 3 inhibition promotes adult hippocampal neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 963-971). Tras el tratamiento, los cristales con las

neuroesferas se procesaron para inmunocitoquímica con dos tipos de marcadores neuronales asociados a neurogénesis: anticuerpo anti-beta-tubulina (clon Tuj1), relacionado con estadios tempranos de neurogénesis y MAP-2 (microtubule-associated protein 2), marcador de madurez neuronal. Los valores basales del experimento se obtuvieron en las mismas condiciones, en ausencia de producto. Como controles se emplearon melatonina (ligando endógeno de los receptores melatoninérgicos) y luzindol (antagonista de los receptores melatoninérgicos). Las imágenes se obtuvieron utilizando un microscopio de fluorescencia Nikon 90i, acoplado a una cámara digital Qi. La configuración del microscopio se ajustó para producir la óptima relación señal-ruido.

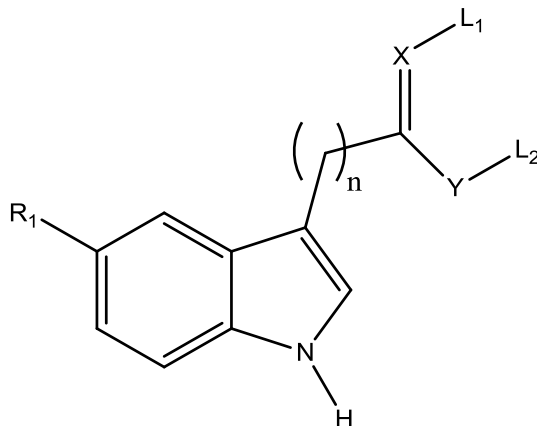
10

Las figuras 1 y 2 muestran el efecto neurogénico de los productos de la invención sobre cultivos de células madre neuronales de ratas Wistar adultas tratadas con vehículo (basal), melatonina (ligando endógeno de los receptores MT), luzindol (antagonista de los receptores MT), **4**, **11** y **14** todos ellos a una concentración de 10 micromolar. Se muestran imágenes de neuroesferas completas, así como ampliaciones que muestran el interior (centro de la neuroesfera) y el exterior de las mismas (zona de migración). Se emplearon dos tipos de marcadores neuronales: anticuerpo anti-beta-tubulina y MAP-2, asociados respectivamente a neurogénesis temprana y madurez neuronal. La tinción DAPI se utilizó como marcador nuclear. Todos los productos evaluados fueron capaces de aumentar la diferenciación de neuroesferas (marcador Tuj1, neurogénesis temprana) (Figura 1). Además, **11** y **14** son potentes inductores de neurogénesis a todos los tiempos estudiados y con ambos marcadores (TuJ y MAP-2), siendo más potentes que la propia melatonina (Figura 2).

20

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula general (I):



5

sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,

dónde R1 es H, alquilo (C1-C6) o alcoxilo (C1-C6)

10 n = 1-6

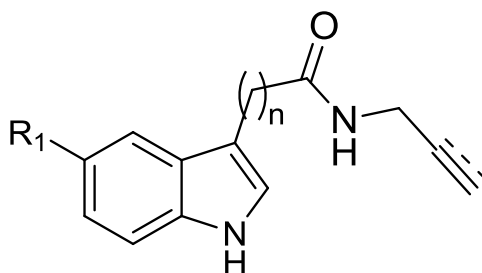
X es O o N, con la particularidad de que cuando X es O, Y es N, L1 está ausente y L2 es alqueno o alquino

15 Y es O o N, con la particularidad de que cuando Y es O, X es N y L1 y L2 dan lugar a un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y que puede estar sustituido por hidrógeno, alquilo (C1-C6), hidroxilo, alcoxilo (C1-C6), tior o mercaptoalquilo (C1-C6)

20 L2 es alqueno, alquino (cuando X es O) o forma junto con L1 un heterociclo aromático de 5 miembros que comprende hasta 3 heteroátomos y que puede estar sustituido por hidrógeno, alquilo (C1-C6), hidroxilo, alcoxilo (C1-C6), tior o mercaptoalquilo (C1-C6)

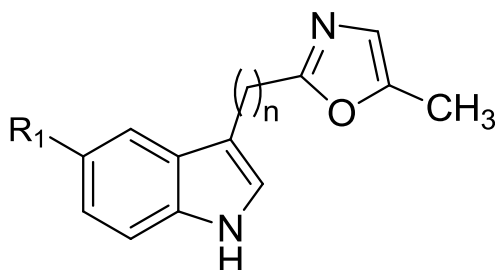
2.- Compuesto según la reivindicación 1 y la fórmula general (I), donde, X es O, Y es N, n es igual a 1 o 2 y L2 es alilo o prop-2-in-1-ilo, según la fórmula (II):

25



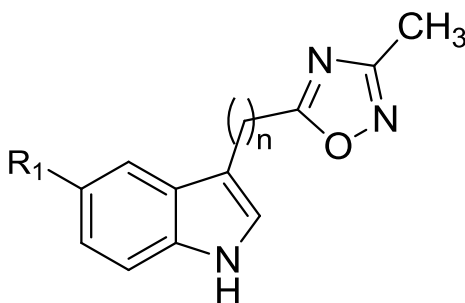
Fórmula (II)

- 3.- Compuesto según la reivindicación 1 y la fórmula general (I), donde X es N, Y es O, n es igual a 1 o 2 y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y dos heteroátomos sustituido con un metilo, según la fórmula (III):



Fórmula (III)

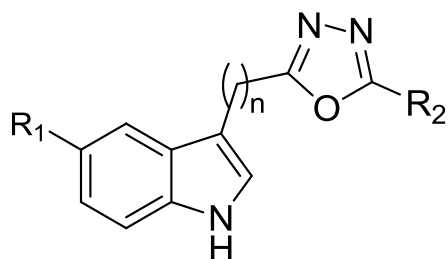
- 4.- Compuesto según la reivindicación 1 y la fórmula general (I), donde X es N, Y es O, n es igual a 1 o 2 y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y tres heteroátomos, sustituido con un metilo según la fórmula (IV):



Fórmula (IV)

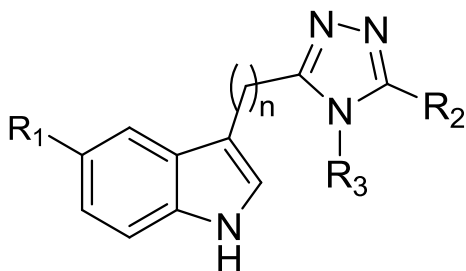
15

- 5.- Compuesto según la reivindicación 1 y la fórmula general (I), donde X es N, Y es O, n es igual a 1 o 2, y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y tres heteroátomos, sustituido con un radical R2 que es metilo, hidroxilo o tiol según la fórmula (V):



Fórmula (V)

6.- Compuesto según la reivindicación 1 y la fórmula general (I), donde X es N, Y es N, n es
5 igual a 1 o 2, y L1 y L2 forman un heterociclo aromático de 5 miembros y tres heteroátomos, sustituido con un radical R2 que es hidroxilo o tiol y un radical R3 que es alquilo según la fórmula (VI):



Fórmula (VI)

10

7.- Compuesto según la reivindicación 1 donde dicho compuesto se selecciona de entre el siguiente grupo:

- N-Alil-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida (1)
- 15 • N-Alil-3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propanamida (2)
- 2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-N-(prop-2-in-1-il)acetamida (3)
- 3-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-N-(prop-2-in-1-il)propanamida (4)
- 2-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-5-metiloxazol (5)
- 2-((1H-Indol-3-il)metil)-5-metiloxazol (6)
- 20 • 2-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-5-metiloxazol (7)
- 2-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-5-metiloxazol (8)
- 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (9)
- 5-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (10)
- 2-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (11)
- 25 • 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (12)

- 5-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol (13)
- 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metilo)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (14)
- 5-(2-(1H-Indol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (15)
- 5-((5-Metoxi-1H-indol-3-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ol (16)
- 5 • 5-((1H-Indol-3-il)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ol (17)
- 4-Etil-5-((5-metoxi-1H-indol-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (18)
- 5-((1H-Indol-3-il)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (19)

o un isómero, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

8.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (II) según las reivindicaciones 1 y 2, consistente en el tratamiento del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1H-indol-3-ilo en acetonitrilo seco con alilamina o propargilamina en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP).

15

9.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (III) según las reivindicaciones 1 y 3, consistente en el tratamiento de la correspondiente N-(prop-2-inil)alquilamida derivada de 1H-indol-3-ilo en diclorometano seco con cloruro de oro (III).

20

10.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (IV) según las reivindicaciones 1 y 4, consistente en la reacción de un alquil éster del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1H-indol-3-ilo con acetamidoxima en presencia de hidruro sódico.

25

11.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (V) según las reivindicaciones 1 y 5, consistente en la reacción del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1H-indol-3-ilo en acetonitrilo seco con la correspondiente hidrazida sustituida en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), seguida del tratamiento con oxiclорuro de fósforo.

30

12.- Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula general (VI) según las reivindicaciones 1 y 6, consistente en reacción de la hidrazida del correspondiente ácido carboxílico derivado de 1H-indol-3-ilo con un isocianato o isotiocianato sustituido en una mezcla de ácido acético y agua, seguida del tratamiento con hidróxido sódico en etanol.

35

13.- Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) a (VI) según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7.

14.- Composición según la reivindicación 13 que comprende además otro principio activo.

5

15.- Composición farmacéutica según las reivindicaciones 13 y 14 adecuada para la administración oral.

16.- Uso de compuestos neurogénicos basados en melatonina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso que se seleccionan entre las enfermedades neurodegenerativas, los trastornos cognitivos, las enfermedades o trastornos psiquiátricos, los traumas o lesiones celulares, las afecciones neurológicas y las enfermedades o trastornos relacionados con el ciclo circadiano.

15

17.- Uso según la reivindicación 16, donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson, amiloidosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad degenerativa de la retina, la parálisis cerebral o una combinación de las mismas.

20

18.- Uso según la reivindicación 16, donde el trastorno cognitivo se selecciona entre alteración de memoria, pérdida de memoria separada de la demencia, deterioro cognitivo leve, disminución cognitiva relacionada con la edad, pérdida de memoria por déficit de atención, deterioro cognitivo como consecuencia del uso de anestésicos generales, de quimioterapia o de radioterapia, deterioro cognitivo asociado a trauma post-quirúrgico o a intervención terapéutica, declive cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer o con epilepsia, demencia senil, demencia vascular, delirio o una combinación de las mismas.

25

19.- Uso según la reivindicación 16, donde la enfermedad o el trastorno psiquiátrico se selecciona entre depresión, depresión mayor, depresión neurótica, depresión provocada por el consumo de drogas o alcohol, depresión post-traumática, depresión post-parto, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno bipolar, fobia social, trastorno del estado de ánimo estacional o una combinación de las mismas.

30

5 **20.-** Uso según la reivindicación 16, donde el trauma o lesión celular se selecciona entre trauma o lesión neurológica, cirugía cerebral o de la médula espinal, lesión de la retina, lesiones relacionadas con epilepsia, lesiones cerebrales o de la médula espinal en relación con el tratamiento del cáncer, lesiones cerebrales o de la médula espinal relacionadas con infecciones, procesos inflamatorios, toxinas ambientales, episodios isquémicos, o una combinación de las mismas.

10 **21.-** Uso según la reivindicación 16, donde la afección neurológica se selecciona entre el trastorno del aprendizaje, autismo, trastorno por déficit de atención, narcolepsia, trastorno del sueño, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal o una combinación de las mismas.

15 **22.-** Uso según la reivindicación 16, donde la enfermedad o trastorno relacionado con el ciclo circadiano se selecciona entre los trastornos del sueño, fatiga diurna, pérdida de eficacia mental, debilidad e irritabilidad y el síndrome transoceánico o una combinación de las mismas.

23.- Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 como reactivo en ensayos biológicos.

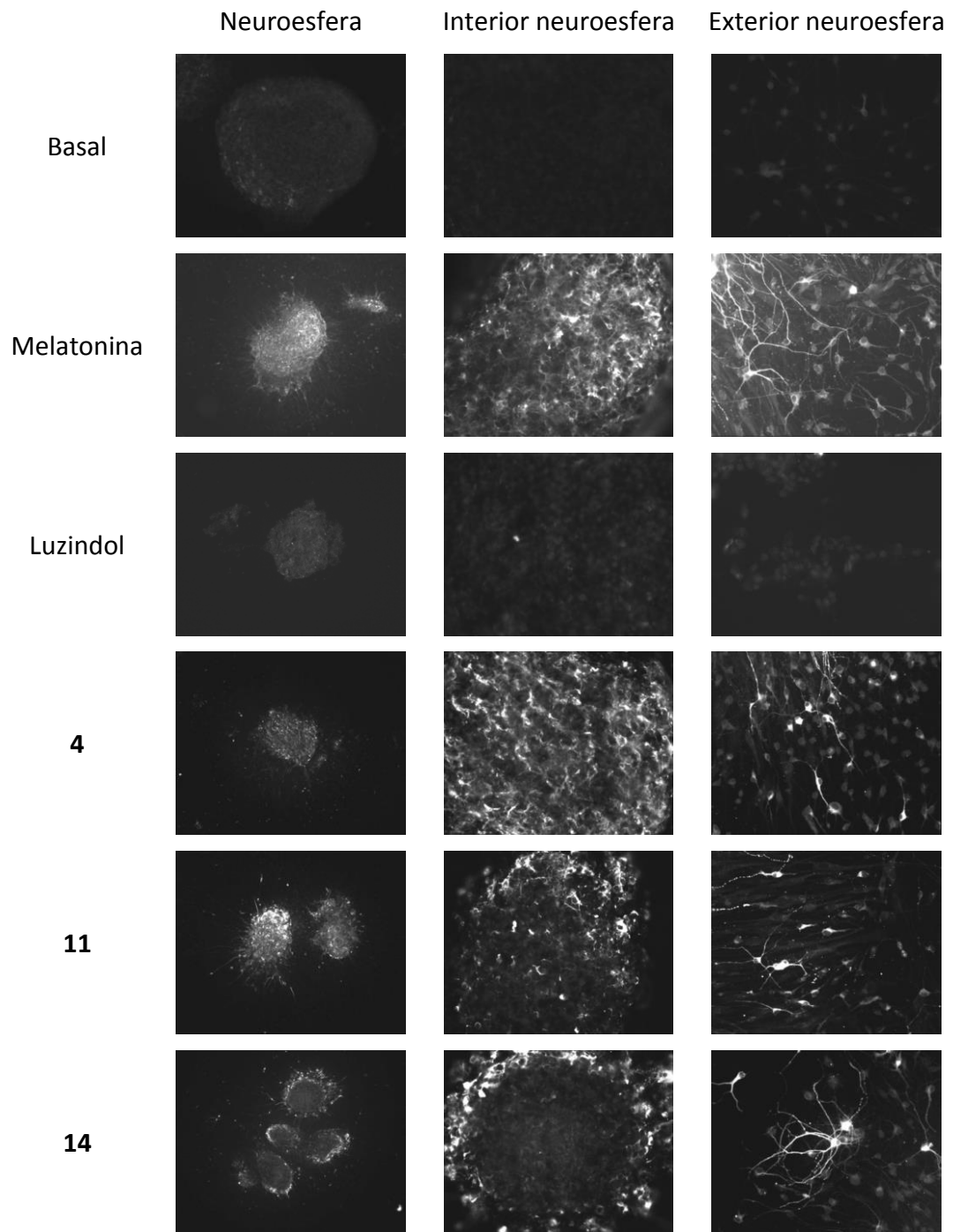


Figura 1

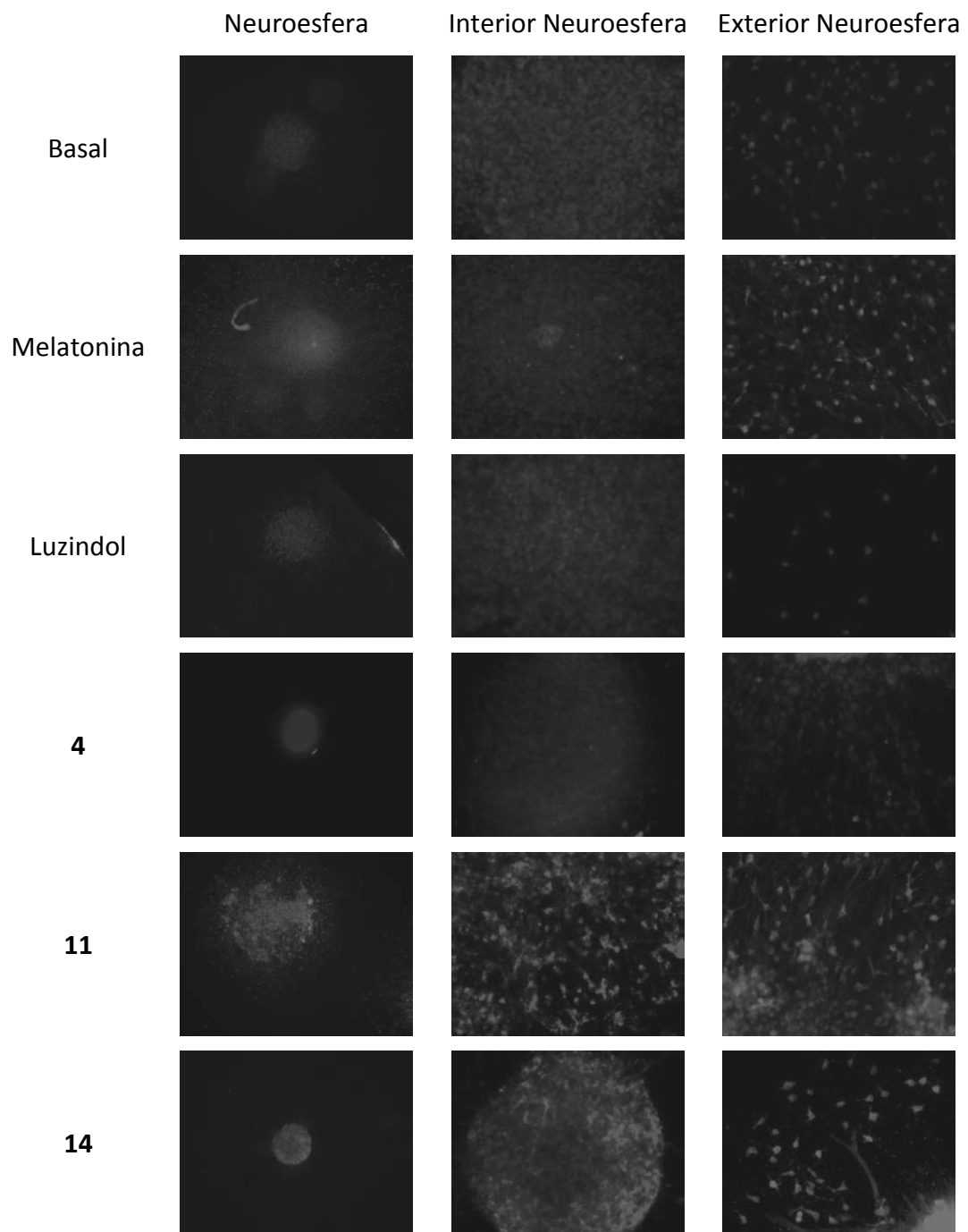


Figura 2