

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 377**

21 Número de solicitud: 201930190

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/475** (2006.01)  
**A61K 31/4745** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**01.03.2019**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**01.09.2020**

Fecha de concesión:

**02.02.2021**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**09.02.2021**

73 Titular/es:

**FUNDACION PARA LA INVESTIGACION  
BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
LA PRINCESA (85.0%)  
C/ Diego de León, 62 - 1ª Planta  
28006 MADRID (Madrid) ES;  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (12.0%) y  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
(3.0%)**

72 Inventor/es:

**LEÓN MARTÍNEZ, Rafael ;  
ABRIL COMESAÑA, Sheila ;  
MICHALSKA, Patrycja ;  
BUENDIA ABAITUA, Izaskun ;  
SALAICES SÁNCHEZ, Mercedes;  
MENÉNDEZ RAMOS, José Carlos y  
GARCÍA LÓPEZ, Manuela**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

54 Título: **COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-IODO-7-(((2-(5-METOXI-1H-INDOL-3-IL)ETIL)AMINO)METIL)-1-ALQUIL/ARIL-6,7,7A,8-TETRAHIDRO-3H-PIRROLO[2,1-J]QUINOLINA-3,9(5H)-DIONA COMO AGENTES ANTIOXIDANTES, INDUCTORES DE NRF2 Y MODULADORES NICOTÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

ES 2 781 377 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.  
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 377**

21 Número de solicitud: 201930190

57 Resumen:

Compuestos derivados de 2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-alquil/aryl-6, 7, 7a, 8-tetrahidro-3H-pirroló(2,1-j)quinolina-3,9(5H)-diona como agentes antioxidantes, inductores de Nrf2 y moduladores nicotínicos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención se refiere a compuestos derivados de 2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-alquil/aryl-6, 7, 7a, 8-tetrahidro-3H-pirroló(2,1-j)quinolina-3,9(5H)-diona con capacidad moduladora de receptores nicotínicos, capacidad inductora del factor de transcripción Nrf2, capacidad antioxidante y neuroprotectora. La presente invención considera el uso de los derivados objeto de la misma, para el tratamiento de enfermedades en cuya patogénesis interviene el estrés oxidativo, así como en enfermedades que cursen con desregulación de la actividad de genes de fase II activados por el factor Nrf2, como las enfermedades neurodegenerativas.

ES 2 781 377 B2

---

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.  
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

---

## DESCRIPCIÓN

### COMPUESTOS DERIVADOS DE

2-IODO-7-(((2-(5-METOXI-1*H*-INDOL-3-IL)ETIL)AMINO)METIL)-1-ALQUIL/ARIL-6,7,7A,8-  
5 TETRAHIDRO-3*H*-PIRROLO[2,1-*J*]QUINOLINA-3,9(5*H*)-DIONA

COMO AGENTES ANTIOXIDANTES, INDUCTORES DE NRF2 Y MODULADORES  
NICOTÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se encuadra principalmente en el sector farmacéutico con aplicaciones dirigidas a la prevención y/o tratamiento de enfermedades y cualquier tipo de afección o daño que implique una actividad anormal de receptores nicotínicos o que curse con altos niveles de estrés oxidativo y, en concreto, en la identificación de compuestos químicos útiles en el  
15 tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Huntington (EH), esclerosis múltiple (EM) o el ictus.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

20 En el último siglo, los avances científicos y tecnológicos, el acceso a la atención sanitaria y las mejoras en la calidad de vida, han contribuido a que la esperanza de vida media de la población haya aumentado significativamente. Sin embargo, el envejecimiento ha provocado la manifestación de enfermedades que hace un siglo eran infrecuentes como las  
25 enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud del año 2016, se estima que existen en el mundo unos 47,5 millones de personas que padecen demencia, diagnosticándose cada año 7,7 millones de nuevos casos, número que llegará a triplicarse en el año 2050, siendo la  
30 Enfermedad de Alzheimer (EA), la causa de demencia más común, la que acapara entre el 60 y 70% de los casos (Organization 2012). Esta enfermedad no sólo genera discapacidad y dependencia a las personas que la padecen, sino que también tiene un impacto físico, psicológico, social y económico en los familiares, cuidadores y sociedad en general. Teniendo en cuenta que todavía no existe ningún tratamiento para detener el avance de la enfermedad,  
35 es una prioridad de salud pública, por lo que el desarrollo de terapias efectivas para este tipo

de patologías es uno de los grandes retos para la sociedad y una prioridad para la salud pública.

5 La EA es una enfermedad neurodegenerativa biológicamente compleja. Esta condición neurológica relacionada con el envejecimiento se caracteriza fundamentalmente por pérdida de memoria y funciones cognitivas, debido, principalmente, a la muerte de neuronas colinérgicas en regiones del cerebro asociadas a memoria atencional, espacial y episódica, como son el neocórtex, los lóbulos temporales y el hipocampo (Mesulam 2013). Además de esta pérdida sináptica, otros rasgos fisiopatológicos son la aparición de ovillos neurofibrilares intracelulares, que contienen la proteína tau hiperfosforilada; las placas seniles extracelulares, compuestas principalmente por agregados del péptido  $\beta$ -amiloide; la disfunción mitocondrial; la desregulación de la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$ ; el estrés oxidativo (Sanabria-Castro, Alvarado-Echeverría et al. 2017) y la inflamación crónica (Glass, Saijo et al. 2010).

15 El estrés oxidativo describe una condición donde existe un desequilibrio entre la manifestación sistémica de los radicales libres y la capacidad de las células para eliminarlos y evitar efectos dañinos en lípidos, proteínas y ADN (Ahmadinejad, Geir Moller et al. 2017). Los radicales libres de oxígeno y nitrógeno son biológicamente necesarios puesto que desempeñan diversas funciones como intermediarios en reacciones enzimáticas y no enzimáticas (cadena de transporte de electrones mitocondrial), defensa frente a patógenos e infecciones, mensajeros secundarios en rutas de señalización intracelular, y en bajas concentraciones, como moléculas de señalización promoviendo proliferación, diferenciación y migración celular. Por tanto, mantener un correcto equilibrio redox es clave para evitar daño y muerte celular. Es por ello que el estudio de compuestos captadores de radicales libres y antioxidantes, y sus efectos beneficiosos en situaciones donde existe un desequilibrio redox puede proporcionar nuevos conocimientos para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades que cursen con estrés oxidativo.

30 En relación con lo anterior, otra forma de reducir el estrés oxidativo es actuando sobre la principal vía de defensa celular frente al daño derivado del estrés oxidativo, la ruta Nrf2-ARE. Bajo estas condiciones (o en presencia de compuesto electrófilos), el factor de transcripción Nrf2 se disocia de su proteína represora Keap1, localizada en el citosol, y se transloca rápidamente al núcleo. Una vez allí, se une a las secuencias de elemento de respuesta a electrófilos (ARE) del ADN, promoviendo la expresión constitutiva e inducible de enzimas antioxidantes y antiinflamatorias (Buendia, Michalska et al. 2016). Sin embargo, a pesar del aumento del estrés oxidativo, en las enfermedades neurodegenerativas (ENDs) esta vía de

defensa se encuentra desregulada, lo que contribuye a mayor daño oxidativo y consiguiente muerte neuronal (Ramsey, Glass et al. 2007).

5 Como ya se ha mencionado, una de las principales características de la EA y la responsable de sus síntomas más notables, es la disminución de la actividad colinérgica. En este sentido, está ampliamente demostrado que la modulación de receptores nicotínicos (nAChR), particularmente los nAChR- $\alpha 7$ , en macrófagos media respuestas antiinflamatorias en lo que se conoce como "vía anti-inflamatoria colinérgica"(Wang, Yu et al. 2003). Recientemente, se ha descrito una ruta colinérgica cerebral que regula la activación de la microglía a través de los nAChR- $\alpha 7$  que media respuestas antiinflamatorias y neuroprotectoras (Egea, Buendia et al. 2015). La activación de estos receptores, desencadena una cascada de señalización intracelular que no sólo inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, sino también promueve la translocación al núcleo de Nrf2, conduciendo a la inducción de enzimas antioxidantes. Por tanto, la modulación de estos receptores 15 protegería a las neuronas colinérgicas ante situaciones de estrés oxidativo e inflamación.

En los documentos de patente WO2008/058096, WO2014/160783, WO2010/126605, WO2010/046710, WO2012/149478, WO2013/067036, WO2013/132124, WO2018/102885 se proponen distintas opciones de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas basadas 20 en uno o varios compuestos químicos y/o productos naturales cuya diana terapéutica es la inducción y/o modulación de la ruta Nrf2-ARE como estrategia neuroprotectora e inmunomoduladora o la actividad moduladora de receptores nicotínicos en el mismo sentido.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

25 La invención se refiere al uso de compuestos con estructura 2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-alquil/aril-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona con capacidad moduladora de receptores nicotínicos y capacidad inductora de la vía Nrf2-ARE con los efectos antioxidantes, anti-inflamatorios y neuroprotectores que esto conlleva. En la presente invención se describe, por primera vez, la inclusión en una única molécula de la capacidad moduladora de receptores nicotínicos además de incluir la capacidad inductora 30 del factor de transcripción Nrf2 gracias a las modificaciones estructurales realizadas. Los compuestos objeto de la presente invención poseen capacidad inductora de Nrf2. Además, los compuestos objeto de la presente invención poseen capacidad secuestradora de radicales libres y capacidad neuroprotectora, por lo que pueden ser potencialmente útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Más específicamente, el 35 objeto de la presente invención consiste en proporcionar nuevos compuestos útiles como

ingredientes activos de un medicamento, que permitan la prevención y/o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

5 Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) (definido más adelante), sus sales, profármacos o solvatos. Dicho compuesto de fórmula (I) puede ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o enfermedades que estén relacionadas con una desregulación de la actividad de receptores nicotínicos en relación a la neuroprotección asociada a la modulación de estos en distintas enfermedades neurodegenerativas o en enfermedades cerebrovasculares.

10 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, un profármaco o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, la invención protege el uso de dicho compuesto de fórmula (I), o sus sales, profármacos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, en la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, o en enfermedades cerebrovasculares.

20 En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:

25 Cuando se usa el término “seleccionados independientemente”, los sustituyentes a los que se refiere (e.j. grupos R, como los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> o X o Y o Z o variables como “n”) los grupos pueden ser idénticos o diferentes, o en su caso cuando sea especificado.

30 El término “alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado consistente solamente en átomos de carbono e hidrógeno que no contienen insaturaciones, teniendo de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Preferiblemente, se refiere a un radical de cadena alifática lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 3 (“alquiloC<sub>1-3</sub>”) átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Este término incluye, por ejemplo y en un sentido no limitativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógenos, hidroxilo, alcóxidos, carboxi, ciano, carbonil, acil, alcoxicarbonil, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “alcoxilo” se refiere a un grupo –O-alquilo, donde alquilo es como se ha definido previamente. Preferiblemente alcoxilo es metoxilo.

5 El término “halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor. Preferiblemente, halógeno es flúor o cloro o bromo.

10 El término “haloalquil” se refiere a un radical alquilo, como ha sido definido previamente, que está sustituido por uno o más halógenos, como también han sido definidos previamente, incluyendo, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, trifluorometil, triclorometil, 2,2,2,-trifluoroetil, 1-fluorometil-2-fluoroetil, etc.

El término “alcoxicarbonil” se refiere a un radical de fórmula –C(O)OR donde R es un radical alquilo como se ha descrito previamente. Los radicales alcoxicarbonil pueden incluir, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

15 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alifático mono o policíclico saturado o parcialmente saturado, que tiene entre 3 y 10, preferiblemente entre 3 y 6 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etc.

20 El término “amino” se refiere a un radical de fórmula -NH<sub>2</sub>.

25 El término “arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 18, preferiblemente entre 6 y 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2 ó 3 núcleos aromáticos, unidos por medio de un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo por ejemplo y en un sentido no limitativo fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, etc.

30 El término “heterociclo” se refiere a un radical de anillo de 3 a 10 miembros estable, preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar parcial o totalmente saturado, o puede ser aromático (“heteroarilo”). Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, 35 tetrahidrofurano, bencimidazol, benzotiazol, furano, pirrol, piridina, pirimidina, isotiazol, imidazol, indol, purina, quinolina, tiadizol.

Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los radicales definidos anteriormente. Las referencias del presente documento con respecto a los grupos sustituidos, indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>f</sub>, -C(O)N(R<sub>g</sub>)(R<sub>h</sub>), -OC(O)R<sub>i</sub>; en los que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>, R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclo y trifluorometilo.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere, preferiblemente, a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y no producen, normalmente, una reacción alérgica o una reacción no favorable similar, tal como trastornos gástricos, mareo y similares, cuando se administra a un ser humano o animal. La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que está aprobado por una agencia reguladora como la agencia europea del medicamento o la agencia reguladora de EEUU, o que está incluido en la Farmacopea Estadounidense u otra farmacopea reconocida de modo general para su uso en animales y, de manera más particular, en seres humanos.

El término “sales” tal como aquí se utiliza se refiere a cualquier sal del compuesto de fórmula (I) que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) dicho compuesto de fórmula (I). El término “sujeto” incluye a cualquier animal, por ejemplo, un mamífero, incluyendo a los seres humanos. La preparación de dichas sales puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia.

El término “profármaco” se emplea, en esta descripción, en el sentido más amplio, e incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I) que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en dicho sujeto. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un sujeto (por ejemplo, haciendo que un compuesto de fórmula (I) administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencia la liberación de un compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación al compuesto original (sin derivatizar). La naturaleza de dicho derivado no es crítica, siempre y cuando pueda ser administrado a un sujeto y proporcione un compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de dicho

sujeto. Tales derivados serán evidentes para los técnicos en la materia, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas.

5

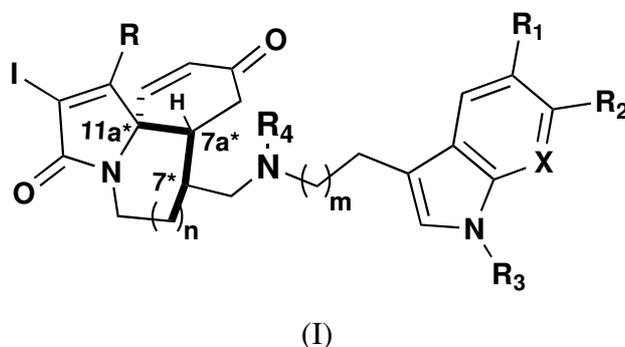
El término “solvato” tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto formado por combinación de moléculas de un disolvente con moléculas o iones de un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo; dicho disolvente puede ser un disolvente orgánico, por ejemplo, un alcohol, o un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, en cuyo caso el solvato se denomina “hidrato”.

10

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa uno o más sólidos, o líquidos compatibles, diluyentes o sustancias de encapsulación que sean susceptibles de ser administradas a un sujeto.

15

El primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



20

donde

R se selecciona del grupo consistente en:

- Alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; y/o
- fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor; cloro; bromo; alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos

25

grupos pueden formar conjuntamente un grupo  $-\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-$ , o  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ; o

- un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo, cicloalquilo( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), alcoxilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), cicloalcoxilo( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), ciano y nitro;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), cicloalcoxilo( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), ciano, nitro y carboxilato o ambos grupos pueden formar conjuntamente un grupo  $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_r-$ , o  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

$\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), acetilo, fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), alcoxilo( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), cicloalquilo( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), cicloalcoxilo( $\text{C}_3-\text{C}_6$ ), ciano y nitro;

X se selecciona entre un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 ó 2;

m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

7\*, 7a\* y 11a\* indican la presencia de un centro quiral cuya configuración puede ser R o S;

o sus estereoisómeros, sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos.

En una realización particular, dichas sales del compuesto de fórmula (I) son sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales que pueden ser administradas a un sujeto y proporcionan un compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de dicho individuo.

En otra realización particular, dichas sales del compuesto de fórmula (I) son sales farmacéuticamente no aceptables, las cuales pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I), o de sus profármacos o solvatos.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales, pueden estar en forma cristalina bien como compuestos libres o bien como solvatos, estando ambas formas incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

En una realización particular, dicho solvato es un solvato farmacéuticamente aceptable, es decir, que puede ser administrado a un sujeto y proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

5 En otra realización particular, dicho solvato no es farmacéuticamente aceptable, pero puede utilizarse en la preparación de solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) o de sus sales.

10 La preparación de dichos solvatos puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia, poniendo en contacto el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo con el disolvente apropiado.

15 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros por la presencia de centros quirales o isómeros geométricos, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo R, S). Los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

20 En otra realización particular, los compuestos sujetos a esta invención dan composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I), solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales como una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización particular preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

- R se selecciona del grupo que comprende un anillo aromático fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo;
- Alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; y/o
- un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro

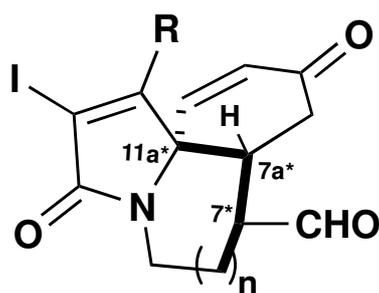
- R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que comprende un alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, y bromo; alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro y amino; preferentemente R<sub>1</sub> es -OCH<sub>3</sub>;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno;
- 5     - R<sub>3</sub> es hidrógeno;
- R<sub>4</sub> es hidrógeno;
- n es un entero seleccionado entre 0, 1 y 2, preferentemente n = 1;
- X es carbono;
- 7\*, 7a\*, 11a\* son carbonos con configuración R o S en cualquiera de sus posibles combinaciones
- 10     - o sus estereoisómeros, sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos.

Compuestos de fórmula (I) particularmente preferidos de la presente invención son los siguientes:

- 15     • Iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- (7*S*,7a*R*,11a*R*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 20     • (7*R*,7a*S*,11a*S*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 1-(3-fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- (7*S*,7a*R*,11a*R*)-1-(3-fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 25     • (7*R*,7a*S*,11a*S*)-1-(3-fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 30     • (7*S*,7a*R*,11a*R*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- (7*R*,7a*S*,11a*S*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 1-ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 35

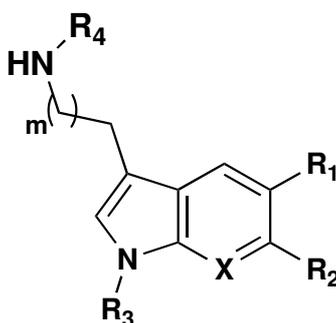
- (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 5 • 1-ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- 10 • (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden obtener mediante un procedimiento que implica hacer reaccionar un aldehído policíclico de fórmula (II).



(II)

con una amina primaria o secundaria de fórmula (III):



(III)

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, m y n tienen el significado ya indicado.

Por tanto, en otro aspecto, la presente invención describe un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).

Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado, a la temperatura adecuada en presencia de un compuesto reductor adecuado. En una realización particular, la reacción se realiza inicialmente mezclando la amina correspondiente y el aldehído deseado a temperatura ambiente, manteniéndolos con agitación durante el tiempo necesario. Posteriormente, se añade  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ . En otra realización particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de  $\text{NaBH}_4$ . En otra realización particular, la reacción se lleva a cabo en un medio disolvente inerte, tal como el constituido por un hidrocarburo alifático halogenado tal como: diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, etc., o sus mezclas resultando especialmente adecuado el diclorometano.

Por tanto, la reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un reductor seleccionado entre  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ , en un disolvente seleccionado entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y sus mezclas. Si se desea, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en una sal, profármaco o solvato del mismo por métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos y pueden obtenerse comercialmente o bien se pueden preparar por métodos convencionales.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) mediante ciclación enantioselectiva catalizada por un organocatalizador.

En otra realización particular, el organocatalizador es el [(*R*-2-(difenil(trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina]. En otra realización particular, el catalizador es [(*S*-2-(difenil(trimetilsilil)oxi)metil)pirrolidina]. En otra realización particular el organocatalizador es una mezcla equimolecular de ambos.

Los compuestos de fórmula (III) son también conocidos y pueden obtenerse comercialmente o bien se pueden preparar por métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos por el procedimiento anterior, si se desea, pueden ser purificados por métodos convencionales, tales como cristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención presentan actividad moduladora de receptores nicotínicos, a la vez que actividad secuestradora de radicales libres y actividad inductora del factor Nrf2.

5 En una realización particular, la invención comprende un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades que mejoran con la administración de un inductor de Nrf2 y/o un agente secuestrador de radicales libres y/o un agente neuroprotector y/o un modulador de receptores nicotínicos.

10 Por tanto, en otros aspectos, la invención incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa central y/o periférica o de una enfermedad isquémico-cerebral (ictus).

15 Por tanto, la invención comprende un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, ej., la EA, la EP, ELA, EH, EM y/o en el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas en las que se produce pérdida de neuronas, como es el caso del accidente cerebrovascular (ictus).

20 Para su administración a un sujeto en necesidad de tratamiento, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se administran convenientemente formulados con los excipientes adecuados para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravascular o rectal, preferentemente por vía oral.

25 En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención se presenta en una forma farmacéutica de administración por vía oral, bien en forma sólida o líquida. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos  
30 convencionales. La composición farmacéutica de la invención también puede ser adaptada para su administración parenteral (ej., vía intramuscular, intravenosa, etc.), 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. La composición  
35 farmacéutica de la invención también puede ser adaptada para su administración subcutánea en forma de, por ejemplo, soluciones o suspensiones estériles, en la forma de dosificación

apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas incluirán los excipientes adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc. Las formulaciones se pueden preparar según métodos convencionales tales como los que se describen en las farmacopeas Española, Europea o de Estados Unidos de América.

5

El compuesto de fórmula (I) de la invención se administrará en una cantidad terapéuticamente efectiva que generalmente dependerá de la eficacia del compuesto de fórmula (I) elegido, de la gravedad de la patología a tratar, etc. No obstante, típicamente se administrará a dosis diarias comprendidas entre 0,1 y 500 mg de compuesto de fórmula (I) por kg de peso corporal, más preferentemente las dosis diarias estarán comprendidas entre 25 y 250 mg/kg peso corporal.

10

La administración de los compuestos de fórmula (I) de la invención, sus sales, profármacos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, se puede llevar a cabo en solitario o en combinación con fármacos adicionales, tales como fármacos útiles para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o de una enfermedad isquémico-cerebral, para proporcionar una terapia combinada; dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica de la invención que comprende el compuesto de fórmula (I) y/o sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, o no, en cuyo caso, se administrarán de forma simultánea o secuencial a la administración de la composición farmacéutica de la invención. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos fármacos adicionales que pueden emplearse para proporcionar una terapia de combinación incluyen agentes tales como la memantina (un bloqueante del receptor de glutamato tipo NMDA aprobado para su uso en las fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer), vitaminas, antiinflamatorios o antidepresivos.

15

20

25

### **MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

30

#### **1. OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION**

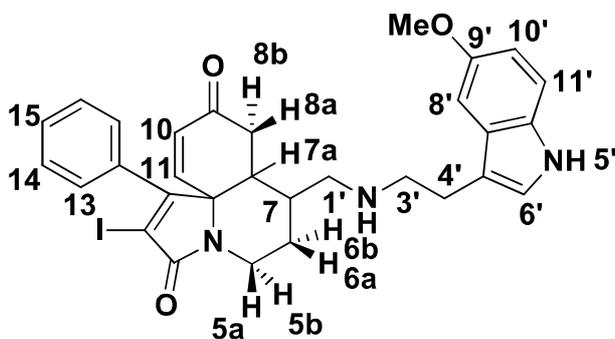
Los compuestos cuya actividad biológica es objeto de la presente invención se sintetizaron siguiendo los siguientes procedimientos en síntesis orgánica (Leon, Jawalekar et al. 2011).

35

### Procedimiento general de la aminación reductiva

A una disolución del aldehído (1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43 mL/mmol) se añade 5-metoxi-triptamina (1 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora o durante la noche dependiendo del derivado. Posteriormente, se añade cuidadosamente Na(AcO)<sub>3</sub>BH (1.3 eq) a 0 °C. La disolución se agita y se permite que alcance temperatura ambiente durante la noche, se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía flash en sílica gel.

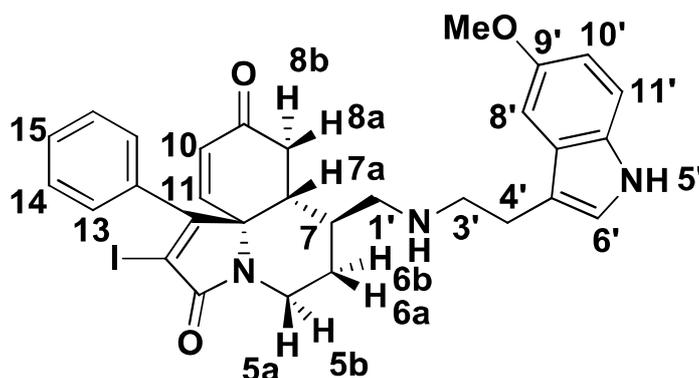
**Ejemplo 1: Iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 1).**



Siguiendo el *procedimiento descrito para la aminación reductiva*, la reacción entre 2-iodo-3,9-dioxo-1-fenil-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (100 mg, 0,23 mmol), 5-metoxitriptamina (43,91 mg, 0,23 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (61,25 mg, 0,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), durante 20 h, produjo, después de cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 0-6 %), 98 mg, (71 %) del compuesto **1** como sólido marfil. R<sub>f</sub> 0.22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5). p.f. 124 - 126 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (s, 1H, H5'), 7.51 – 7.34 (m, 3H, H14, H15), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H11'), 7.22 – 7.13 (m, 2H, H13), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H6'), 6.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H8'), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H10'), 6.35 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H, H11), 6.29 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H10), 4.40 (dt, *J* = 13.7, 3.1, 1.3 Hz, 1H, H5b), 3.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.84 (d, *J* = 4.2 Hz, 5H, H5a, 2xH3', 2xH4'), 2.69 (dd, *J* = 12.3, 3.1 Hz, 1H, H1'), 2.52 – 2.28 (m, 2H, H8b, H1'), 2.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H7a), 1.81 (dd, *J* = 17.5, 5.0 Hz, 1H, H8a), 1.73 – 1.43 (m, 3H, H6b, H7, H2'), 1.33 – 1.12 (m, 1H, H6a) ppm. <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.5, 165.1, 162.7, 154.0, 145.1, 134.8, 133.8, 131.6, 129.8, 129.2, 127.8, 127.8, 123.0, 113.4, 112.4, 112.1, 100.7, 99.6, 70.2, 56.1, 51.7, 50.1, 43.5, 38.6, 37.6, 36.7, 30.0, 25.7 ppm. IR (film) u/cm<sup>-1</sup> 3330, 3312, 2908, 2359, 1673, 1581, 1483, 1439, 1398, 1296, 1212, 1171, 1028, 920, 792, 759, 702. La pureza fue determinada

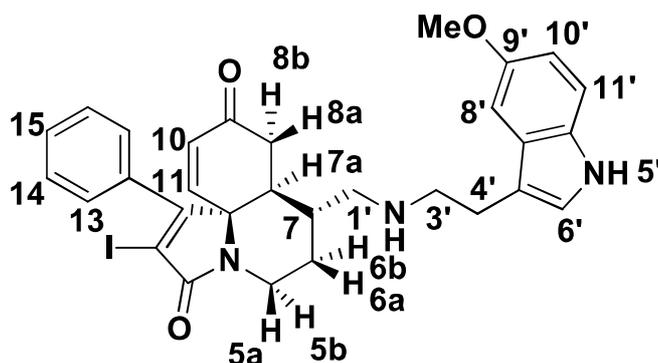
del 100 % mediante HPLC en fase inversa C<sub>18</sub> con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

**Ejemplo 2:** (7*S*,7*aR*,11*aR*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 2).



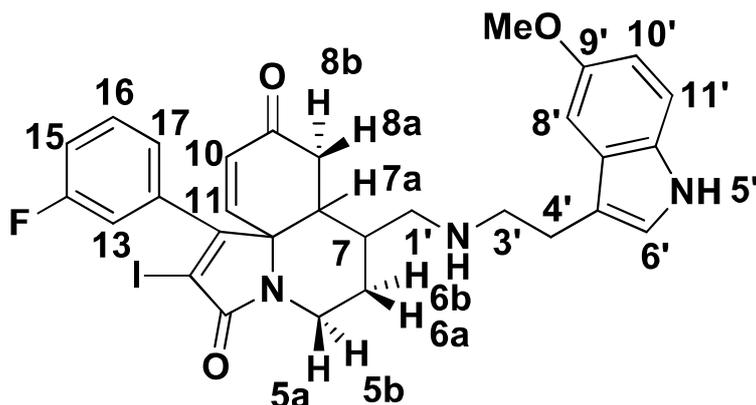
Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre (7*S*, 7*aR*, 11*aR*)-2-iodo-3,9-dioxo-1-fenil-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (100 mg, 0.23 mmol), 5-metoxi-triptamina (44 mg, 0.23 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (64 mg, 0.30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) durante 20 h produjo, después de purificación mediante de cromatografía flash en silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 0-5 %), 93 mg (66 %) del **compuesto 2** como sólido marfil.  $[\alpha]_D^{24} = -90.53^\circ$  (c. 0.95 mg/ml, MeOH). e.e. 89%. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5μm, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 3.167 min (minoritario) y 3.787 (mayoritario). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C<sub>18</sub> con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

**Ejemplo 3:** (7*R*,7*aS*,11*aS*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 3).



5 Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre (7*R*, 7*aS*, 11*aS*)-2-iodo-3,9-dioxo-1-fenil-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (83 mg, 0.19 mmol), 5-metoxi-triptamina (36 mg, 0.19 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (55 mg, 0.25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) durante 20 h produjo, después de purificación mediante de cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 0-5 %), 83 mg (72%) del **compuesto 3** como sólido marfil.  $[\alpha]_D^{24} = +124.62^\circ$  (c.0.65 mg/mL, MeOH) e.e. 87 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5µm, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 2.977 min (mayoritario) y 3.607 (minoritario). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1% ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

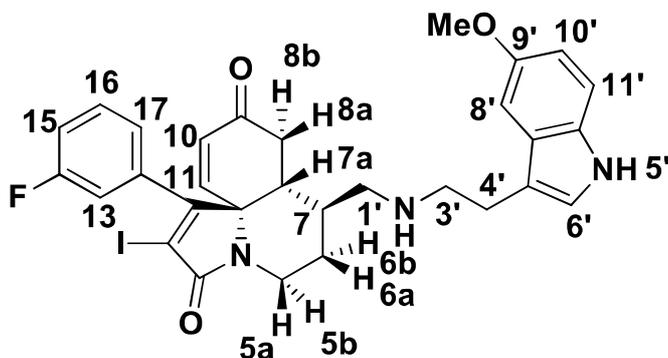
**Ejemplo 4:** 1-(3-fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 4).



15 Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre 1-(3-fluorofenil)-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (45mg, 0.10 mmol), 5-metoxi-triptamina (19 mg, 0.10 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (28 mg, 0.13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) durante 20 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1-4 %), 33 mg (52 %) del **compuesto 4** como sólido marfil. R<sub>f</sub> 0.17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) p.f. 122 – 124 °C <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (s, 1H, H5'), 7.40 (td, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H, H16), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H11'), 7.15 (td, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H, H15), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H6', H8'), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H17), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H13), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H10'), 6.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, H10, H11), 4.38 (dd, *J* = 13.4, 4.4 Hz, 1H, H5b), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.89 (dd, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 4H, H3', H4'), 2.81 (td, *J* = 13.3, 2.8 Hz, 1H, H5a), 2.71 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H, H1'), 2.46 (dd, *J* = 12.5, 6.8 Hz, 1H, H1'), 2.40 (dd, *J* = 17.3, 2.1 Hz, 1H, H8b), 2.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H7a), 1.84 (dd, *J* = 17.3, 4.9 Hz, 1H, H8a), 1.71 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H, H6b, H7), 1.28 – 1.15 (m, 1H, H6a) ppm <sup>13</sup>C NMR

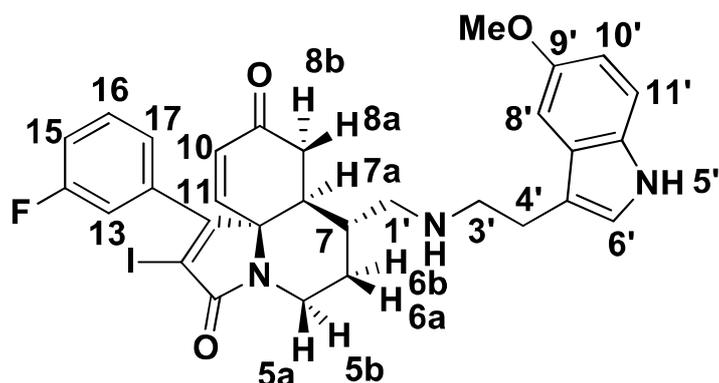
(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.1, 164.8, 162.8 (d, *J* = 249.5 Hz), 161.2 (d, *J* = 2.3 Hz), 154.1, 144.8, 136.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 134.0, 131.7, 131.2 (d, *J* = 8.6 Hz), 127.8, 123.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 123.1, 117.0 (d, *J* = 20.9 Hz), 115.3 (d, *J* = 22.6 Hz), 113.2, 112.5, 112.1, 100.8, 100.5, 70.2, 56.1, 51.5, 50.0, 43.4, 38.6, 37.7, 36.6, 29.9, 25.4 ppm <sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -110.69 (td, *J* = 8.7, 5.8 Hz) ppm IR (film)  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 3314, 2916, 1673, 1579, 1481, 1437, 1399, 1284, 1211, 1171, 1065, 1027, 962, 827, 791, 766, 745, 712. La pureza fue determinada del 99 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

10 **Ejemplo 5:** **(7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-(3-Fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*]*quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 5).**



15 Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-(3-fluorofenil)-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*]*quinolina-7-carbaldehído (70 mg, 0.16 mmol), 5-metoxi-triptamina (30 mg, 0.16 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (45.9 mg, 0.21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) durante 21 h produjo, después de purificación mediante de cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2-5%), 71 mg (70 %) del **compuesto 5** como sólido marfil.  $[\alpha]_D^{21} = -100.00^\circ$  (c. 1.30 mg/ml, MeOH) e.e. 91 %.  
 20 Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5 $\mu$ m, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 3.180 min (minoritario) y 3.487 (mayoritario). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

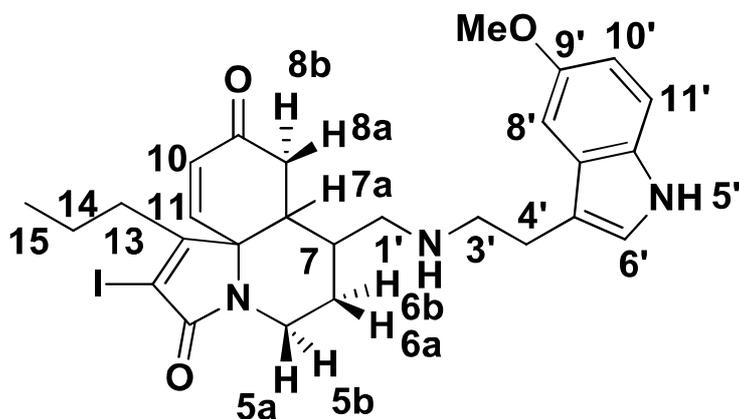
25 **Ejemplo 6:** **(7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-(3-Fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*]*quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 6).**



Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre  
 (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-(3-fluorofenil)-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-  
 j]quinolina-7-carbaldehído (40 mg, 0.09 mmol), 5-metoxi-triptamina (17 mg, 0.09 mmol) y  
 Na(AcO)<sub>3</sub>BH (39 mg, 0.18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) durante 23 h produjo, después de  
 5 purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2-5%), 29 mg (52 %)

del **compuesto 6** como sólido marfil.  $[\alpha]_D^{24} = +50.00^\circ$  (c.0.75 mg/mL, MeOH) e.e. 89 %. Los  
 enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral  
 Analítica, 5μm, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo  
 10 de retención 3.203 (mayoritario) y 3.637 min (minoritario). La pureza fue determinada del 93  
 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente  
 ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1% ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

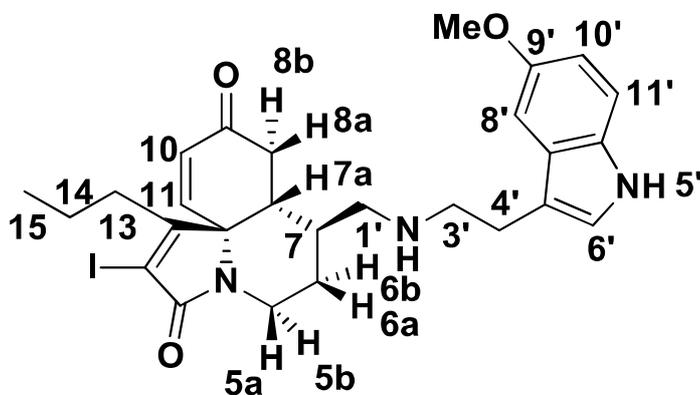
**Ejemplo 7:** 2-Iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7*a*,8-  
 15 tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 7).



Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción de 2-iodo-3,9-  
 dioxo-1-propil-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (100 mg, 0.25  
 mmol), 5-metoxi-triptamina (48 mg, 0.25 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (71 mg, 0.33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 20 (11 mL) durante 24 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica

gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0-5 %), 108 mg (75 %) del **compuesto 7** como sólido marfil. Rf 0.17 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) p.f. 86 – 88 °C <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 1H, CHO), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H11'), 7.02 (s, 2H, H6', H8'), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H10'), 6.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H10), 6.10 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H11), 4.32 (dd, *J* = 13.3, 4.0 Hz, 1H, H5b), 3.86 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 5H, 2xH3', 2xH4', H8b), 2.81 – 2.68 (m, 3H, H5a, H8a, H1'), 2.50 (dd, *J* = 12.4, 6.5 Hz, 1H, H1'), 2.39 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H, H12), 2.35 – 2.23 (m, 1H, H12), 2.07 – 1.91 (m, 1H, H7a), 1.87 – 1.58 (m, 4H, H6b, H7, H2', H13), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H13), 1.30 – 1.08 (m, 1H, H6a), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H14) ppm <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.6, 165.4, 163.6, 154.1, 147.4, 132.9, 131.7, 127.9, 122.9, 113.7, 112.4, 112.0, 100.9, 98.2, 69.7, 56.1, 52.0, 50.3, 43.2, 38.4, 38.3, 37.3, 33.4, 30.16, 25.8, 21.8, 14.7 ppm IR (film)  $\nu$ /cm<sup>-1</sup> 3313, 2923, 2871, 1728, 1706, 1670, 1483, 1451, 1401, 1379, 1294, 1211, 1170, 1100, 1066, 1028, 920, 792, 747, 684. La pureza fue determinada del 99 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

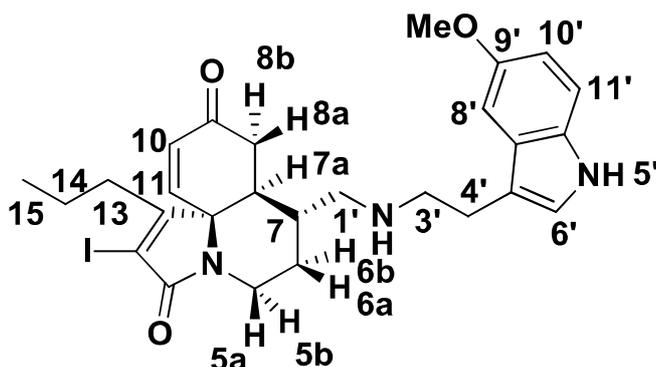
**Ejemplo 8:** (7*S*,7*aR*,11*aR*)-2-Iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 8).



Seguendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción del (7*S*,7*aR*,11*aR*)-2-iodo-3,9-dioxo-1-propil-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (80 mg, 0.20 mmol), 5-metoxi-triptamina (38 mg, 0.20 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (87 mg, 0.4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) durante 22 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2-5 %), 90 mg (79 %) del **compuesto 8** como sólido blanco.  $[\alpha]_D^{24} = -113.75^\circ$  (c. 0.80 mg/ml, MeOH) e.e. 85 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5 $\mu$ m, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 3.040 min (minoritario) y 4.300 (mayoritario). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en

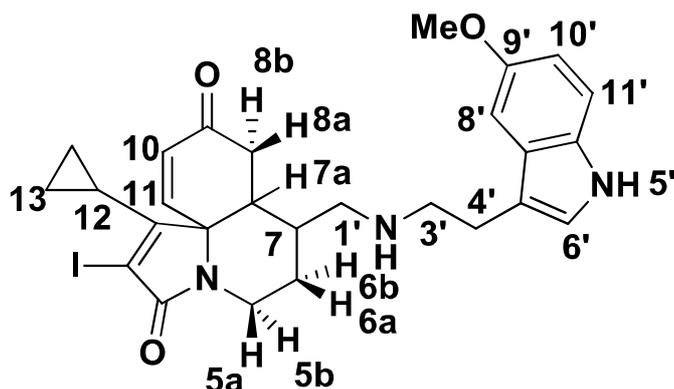
fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

**Ejemplo 9:** (7*R*,7*aS*,11*aS*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 9).



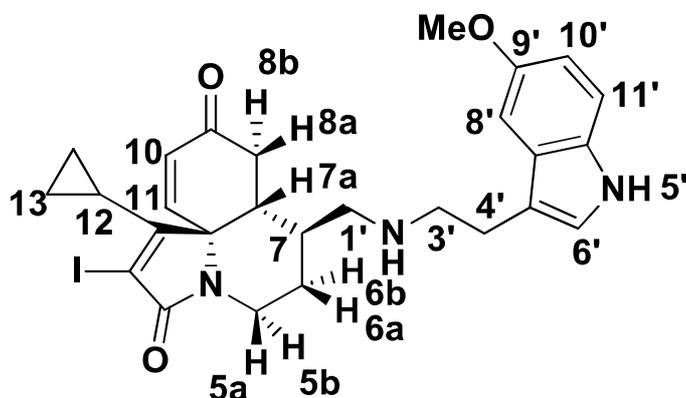
Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción de (7*R*, 7*aS*, 11*aS*)-2-iodo-3,9-dioxo-1-propil-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (72 mg, 0.18 mmol), 5-metoxi-triptamina (34 mg, 0.18 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (51 mg, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) durante 18 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0-5 %), 72 mg (70 %) del **compuesto 9** como sólido blanco.  $[\alpha]_D^{24} = +145.45^\circ$  (c.0.55 mg/mL, MeOH). e.e. 88 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5  $\mu$ m, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 2.960 min (mayoritario) y 4.613 min (minoritario). La pureza fue determinada del 93 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

**Ejemplo 10:** 1-Ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 10).



Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre 1-ciclopropil-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-3H-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (60 mg, 0.15 mmol), 5-metoxi-triptamina (29 mg, 0.15 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (49 mg, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) durante 16 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2-5 %), 44 mg (51 %) del **compuesto 10** como sólido marfil. Rf 0.16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) p.f. 145 – 147 °C <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (s, 1H, H5'), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H11'), 7.09 – 7.00 (m, 2H, H6', H8'), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H10'), 6.29 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H10), 6.24 – 6.13 (m, 1H, H11), 4.32 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H, H5b), 3.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (dd, *J* = 17.8, 5.1 Hz, 1H, H8b), 2.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H, 2xH3', 2xH4'), 2.77 (ddd, *J* = 10.3, 8.2, 5.3 Hz, 3H, H5a, H8a, H1'), 2.52 (dd, *J* = 12.3, 6.4 Hz, 1H, H1'), 2.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H7a), 1.81 – 1.55 (m, 4H, H6b, H7, H13, H2'), 1.57 – 1.38 (m, 1H, H13), 1.30 – 1.16 (m, 1H, H13), 1.15 – 1.01 (m, 2H, H6a, H13), 0.92 (dt, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H, H12) ppm <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.1, 165.8, 161.6, 154.1, 147.7, 133.1, 131.6, 127.8, 123.0, 113.4, 112.4, 112.1, 100.7, 92.4, 70.5, 56.1, 51.8, 50.1, 43.7, 38.4, 38.2, 37.3, 30.0, 25.7, 12.7, 9.0, 7.7 ppm HRMS (ES<sup>+</sup>) *m/z* teórica calculada C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 571.1332; encontrada [(M+H)<sup>+</sup>], 572.1423 IR (film)  $\nu$  / cm<sup>-1</sup> 3313, 2902, 2827, 1670, 1597, 1483, 1441, 1406, 1298, 1211, 1171, 1106, 1065, 1027, 919, 794, 747. La pureza fue determinada del 99 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

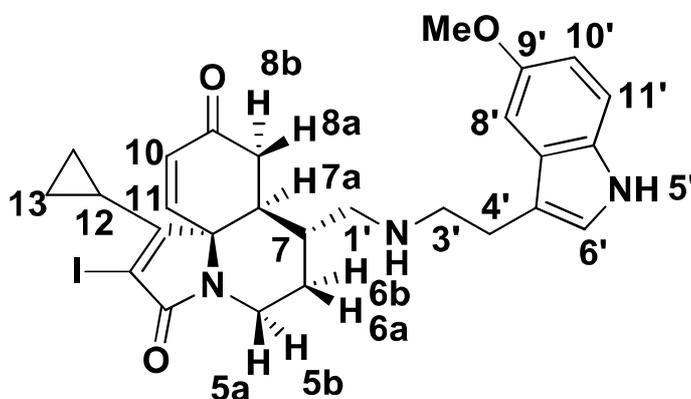
**Ejemplo 11:** (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-Ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 11).



Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-ciclopropil-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (147 mg, 0.37 mmol), 5-metoxi-triptamina (70 mg, 0.37 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (105 mg, 0.48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) durante 21 h produjo, después de

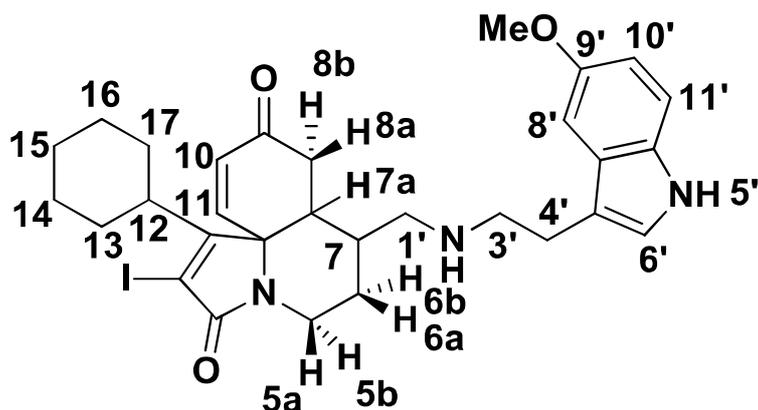
purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0-5 %), 134 mg (64 %) del **compuesto 11** como sólido blanco.  $[\alpha]_D^{24} = -106.67^\circ$  (c. 0.75 mg/ml, MeOH) e.e. 92 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5 $\mu$ m, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 3.247 min (minoritario) y 7.102 min (mayoritario). La pureza fue determinada del 99% mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

**Ejemplo 12:** (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-Ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 12).



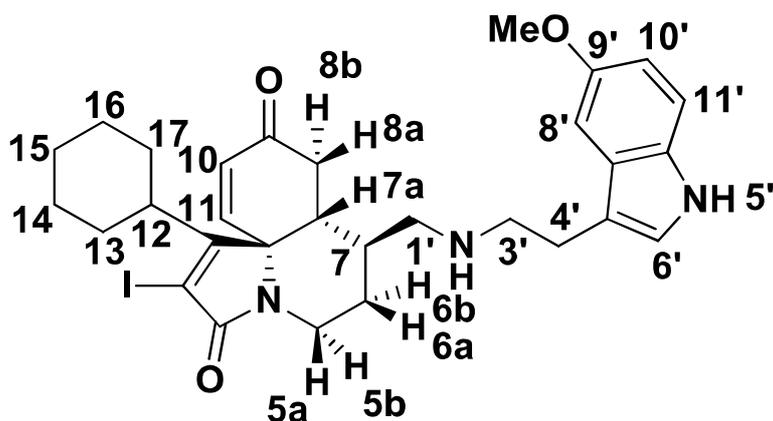
Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-ciclopropil-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (110 mg, 0.28 mmol), 5-metoxi-triptamina (53 mg, 0.28 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (80 mg, 0.36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) durante 21 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0-5 %), 115 mg (72 %) del **compuesto 12** como sólido marfil.  $[\alpha]_D^{24} = +107.14^\circ$  (c.0.70 mg/mL, MeOH) e.e. 86 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5 $\mu$ m, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 3.133 min (mayoritario) y 7.157 min (minoritario). La pureza fue determinada del 99 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

**Ejemplo 13:** 1-Ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 13).



Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre 1-ciclohexil-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7a,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-7-carbaldehído (65.0 mg, 0.15 mmol), 5-metoxi-triptamina (28.5 mg, 0.15 mmol) y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (98.3 mg, 0.45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.5 mL) durante 23 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2-5 %), 54.0 mg (59 %) del **compuesto 13** como sólido blanco. Rf: 0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) p.f. 128 – 130 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (s, 1H, H5'), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H11'), 7.02 (d, *J* = 2.8Hz 1H, H8'), 7.01 (d, *J* = 2.8Hz 1H, H6'), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H10'), 6.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H10), 6.19 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, H11), 4.31 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H, H5b), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.96 – 2.82 (m, 5H, 2xH3', 2xH4', H8b), 2.80 – 2.69 (m, 3H, H1', H5a, H8a), 2.49 (dd, *J* = 12.4, 6.6 Hz, 1H, H1'), 2.32 (dd, *J* = 18.8, 9.9 Hz, 2H, H12, H17), 2.25 (q, *J* = 11.4, 10.7 Hz, 1H, H13), 1.96 (dd, *J* = 11.1, 5.3 Hz, 1H, H7a), 1.88 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H16), 1.80 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H14), 1.74 – 1.61 (m, 4H, H6b, H7, H15, H17), 1.36 – 1.23 (m, 2H, H13, H15), 1.23 – 1.10 (m, 3H, H6a, H14, H16) ppm <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.6, 166.1, 165.9, 154.1, 146.3, 133.4, 131.7, 127.9, 123.0, 113.5, 112.5, 112.1, 100.8, 93.1, 70.7, 56.1, 52.0, 50.1, 44.1, 39.1, 38.6, 38.2, 37.6, 30.1, 28.8, 28.6, 26.5, 26.4, 25.7, 25.5 ppm IR film ν/cm<sup>-1</sup> 3312, 2920, 2850, 1670, 1581, 1483, 1444, 1405, 1297, 1213, 1171, 1065, 1029, 968, 921, 792, 745, 705 La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico

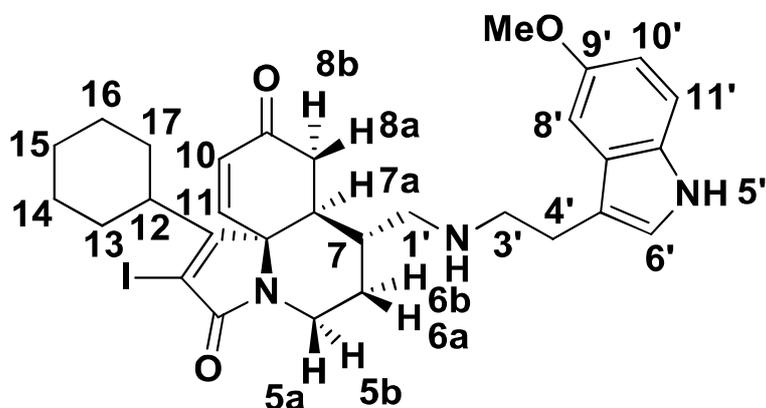
**Ejemplo 14:** (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-Ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona (Compuesto 14).



Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre  
 (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-ciclohexil-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-  
 ]quinolina-7-carbaldehído (80 mg, 0.18 mmol), 5-metoxi-triptamina (34 mg, 0.18 mmol) y  
 Na(AcO)<sub>3</sub>BH (79 mg, 0.36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) durante 24 h produjo, después de  
 5 purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2-5 %), 48 mg (43 %)

del **compuesto 14** como sólido marfil.  $\alpha_D^{24} = -103.33^\circ$  (C = 0.90 mg/mL, MeOH) e.e. 84 % Los  
 enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral  
 Analítica, 5 $\mu$ m, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo  
 10 de retención 4.300 min (minoritario) y 5.313 min (mayoritario). La pureza fue determinada del  
 97 % mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente  
 ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

**Ejemplo 15:** (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-Ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-  
 15 il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-]quinolina-3,9(5*H*)-diona  
 (Compuesto 15).



Siguiendo el *procedimiento general para la aminación reductiva*, la reacción entre  
 (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-ciclohexil-2-iodo-3,9-dioxo-5,6,7,7*a*,8,9-hexahidro-3*H*-pirrolo[2,1-  
 ]quinolina-7-carbaldehído **34** (62.0 mg, 0.14 mmol), 5-metoxi-triptamina (26.6 mg, 0.14 mmol)

y Na(AcO)<sub>3</sub>BH (61.2 mg, 0.28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) durante 20 h produjo, después de purificación mediante cromatografía flash en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 2-5 %), 46.3 mg (54 %) del **compuesto 49** como sólido marfil.  $\alpha_D^{24} = + 65.45^\circ$  (C = 1.10 mg/mL, MeOH) e.e. 81 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC (ULTRON ES OVM Fase Inversa Quiral Analítica, 5 $\mu$ m, 4.6 mm x 150 L, tampón H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> pH 4.3/ MeOH 70:30, flujo 1.0 mL/min, tiempo de retención 4.147 min (mayoritario) 5.693 min (minoritario). La pureza fue determinada del 100% mediante HPLC en fase inversa C18 con detector UV a 254 nm, en régimen de gradiente ACN/H<sub>2</sub>O, 5:95 + 0.1 % ácido fórmico a ACN/H<sub>2</sub>O, 95:5 + 0.1 % ácido fórmico.

## 2. ACTIVIDADES BIOLÓGICAS ESTUDIADAS EN LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN.

### Ejemplo 16

Estudio de la capacidad moduladora de receptores nicotínicos por los compuestos objeto de la invención medida como modulación de la variación de la concentración intracitosólica de calcio ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> inducida por la estimulación de acetilcolina.

#### Cultivo de células de neuroblastoma SH-SY5Y

Las células SH-SY5Y [ECACC 94030304], procedentes de pases entre el 5 y el 16 tras su descongelación, se mantuvieron en un medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) conteniendo 15 aminoácidos no esenciales y suplementado con suero bovino fetal al 10 %, glutamina 1 mM, 50 unidades/mL de penicilina y 50  $\mu$ g/mL de estreptomycin (reactivos de GIBCO, Madrid, España). Las células se sembraron en recipientes que contenían medio suplementado y se mantuvieron en un incubador a 37 °C en atmósfera húmeda con un 5 % de CO<sub>2</sub> haciendo pases 1:4 dos veces por semana. Para los experimentos, las células se cultivaron en placas de 48 pocillos a una densidad de 2x10<sup>5</sup> células /pocillo, o en placas de 96 pocillos a una densidad de 8x10<sup>4</sup> células /pocillo.

#### Medida de la respuesta celular a la estimulación de receptores nicotínicos con acetilcolina.

Se cultivaron las células de neuroblastoma SH-SY5Y a confluencia en placas negras de 96 pocillos. Se cargaron las células con la sonda fluorescente fluo-4/AM a la concentración de 5  $\mu$ M durante 1 h a 37 °C en DMEM, añadiendo la mitad de volumen de ácido plurónico del 20 % en DMSO, para permeabilizar la membrana celular. Seguidamente se lavaron dos veces

con una solución Krebs-HEPES y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 30 min antes de comenzar el experimento.

La fluorescencia se midió en un lector de fluorescencia en placas (FLUOstar Optima, BMG, Germany), siendo las longitudes de onda de excitación y emisión 485 y 520 nm respectivamente. La Tabla 1 recoge el efecto de los diferentes compuestos de la invención a la concentración 10  $\mu\text{M}$  sobre el incremento de la concentración citosólica de calcio ( $[\text{Ca}^{2+}]_c$ ) inducida por la estimulación de receptores nicotínicos con acetilcolina a la concentración de 100  $\mu\text{M}$  en células de neuroblastoma humano de la línea SH-SY5Y en forma de porcentaje de inhibición respecto a un control sin ningún compuesto. Los datos se expresan como porcentajes de respuesta relativa respecto a la respuesta total obtenida mediante la estimulación con acetilcolina. Una reducción de la respuesta relativa indica la acción de los compuestos objeto de la patente sobre los receptores estimulados por acetilcolina. Los resultados se muestran en la Tabla 1 como porcentaje de respuesta relativa a la acetilcolina que se considera el 100 %  $\pm$  SEM.

**Tabla 1**

**Porcentajes de respuesta relativa al agonista acetilcolina como media de nueve experimentos  $\pm$  SEM.**

<b>Compuesto</b>	<b>% Respuesta relativa</b>
<b>Melatonina</b>	105,2 $\pm$ 7,5
<b>1</b>	60,5 $\pm$ 7,1***
<b>2</b>	54,7 $\pm$ 11,9**
<b>3</b>	57,6 $\pm$ 6,2***
<b>4</b>	59,4 $\pm$ 9,0**
<b>5</b>	59,6 $\pm$ 8,0***
<b>6</b>	53,8 $\pm$ 9,3***
<b>7</b>	79,3 $\pm$ 4,5**
<b>8</b>	70,6 $\pm$ 6,1***
<b>9</b>	80,2 $\pm$ 5,9**
<b>10</b>	96,8 $\pm$ 7,7
<b>11</b>	94,7 $\pm$ 5,4
<b>12</b>	91,1 $\pm$ 9,4
<b>13</b>	63,5 $\pm$ 9,1**

<b>14</b>	64,5 ± 10,9**
<b>15</b>	65,3 ± 10,0**

Test *t* de Student datos dependientes \*,  $p < 0.05$ , \*\*,  $p < 0.005$ , \*\*\*,  $p < 0.0005$ .

Los resultados indican que los compuestos objeto de la invención son capaces de bloquear la respuesta de los receptores nicotínicos inducida por su agonista natural, acetilcolina. La modulación de la señal nicotínica se relaciona con efectos neuroprotectores y comparados con el compuesto control, melatonina, todos ellos mostraron mejor capacidad de bloqueo que el compuesto control. Por tanto, este experimento demuestra que los compuestos objeto de la invención presentan actividad antagonista de receptores nicotínicos, siendo el mejor de ellos el compuesto **6**.

### Ejemplo 17

#### Medida de la capacidad de captación de radicales libres de oxígeno

Para estudiar la capacidad de captación de radicales libres de oxígeno de los compuestos objeto de la invención se empleó el test ORAC-FL (capacidad de absorbanza de los radicales de oxígeno) desarrollado por Ou y col. (Ou, Hampsch-Woodill et al. 2001). Los compuestos fueron estudiados a seis concentraciones (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 5  $\mu\text{M}$ ). Las diferentes disoluciones de Trolox (1, 2, 4, 6, 8  $\mu\text{M}$ ) y los compuestos, así como melatonina como control positivo a las mismas concentraciones que los compuestos, se realizaron usando como disolvente el tampón PBS (10 mM, pH 7,4) a 37 °C.

**Tabla 2**

**Capacidad de captación de radicales de oxígeno en equivalentes de Trolox por los compuestos de la invención, así como melatonina como control positivo**

Compuesto	R	Configuración	ORAC (E.T.)
<b>Melatonina</b>	-	-	2,61 ± 0,19
<b>1</b>	Ph	Racémico	2,26 ± 0,09
<b>2</b>	Ph	(7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i> )	2,38 ± 0,22
<b>3</b>	Ph	(7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> ,11 <i>aS</i> )	1,90 ± 0,01
<b>4</b>	<i>m</i> -F-Ph	Racémico	2,20 ± 0,11
<b>5</b>	<i>m</i> -F-Ph	(7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i> )	2,43 ± 0,05
<b>6</b>	<i>m</i> -F-Ph	(7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> ,11 <i>aS</i> )	2,20 ± 0,07

<b>7</b>	Pr	Racémico	2,79 ± 0,11
<b>8</b>	Pr	(7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i> )	2,96 ± 0,41*
<b>9</b>	Pr	(7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> ,11 <i>aS</i> )	2,27 ± 0,15
<b>10</b>	CyPr	Racémico	2,68 ± 0,06
<b>11</b>	CyPr	(7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i> )	2,43 ± 0,06
<b>12</b>	CyPr	(7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> ,11 <i>aS</i> )	3,01 ± 0,12**
<b>13</b>	CyHx	Racémico	1,61 ± 0,10
<b>14</b>	CyHx	(7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i> )	1,67 ± 0,06
<b>15</b>	CyHx	(7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> ,11 <i>aS</i> )	1,76 ± 0,08

ANOVA de una vía, post test de Newman-Keuls. \*,  $p < 0.1$  \*\*,  $p < 0.01$ ; con respecto a melatonina.

Las medidas se llevaron a cabo a 37°C. En primer lugar, se realizó una medida de fluorescencia mediante el lector multipocillo FluoStar Optima (BMG Labtech) (Ex.485 nm, Em. 520 nm) para determinar la señal basal. A continuación, se añadieron 25 µl de AAPH (12 mM) con pipeta multicanal. La fluorescencia fue medida durante 90 min a 37 °C. A partir del área bajo la curva y las concentraciones de los compuestos, se obtuvieron las pendientes de las regresiones lineales que se dividen por la pendiente de la recta del Trolox, obteniendo así los resultados de cada compuesto como equivalentes de Trolox (E.T.). Los datos se muestran en la Tabla 2 como la media ± SEM de al menos tres experimentos por duplicado a seis concentraciones distintas.

La capacidad captadora de radicales libres de los compuestos objeto de la invención ha mejorado con respecto al compuesto de referencia Trolox, un conocido antioxidante, en la misma magnitud que el control positivo melatonina. En este estudio, destacan los compuestos **8 y 12**.

### Ejemplo 18

Medida de la inducción de la vía Nrf2-ARE mediante la medida de la actividad Luciferasa en células AREc32.

Para el estudio de inducción del factor de transcripción Nrf2 se utilizó la línea celular AREc32. En presencia de electrófilos o estrés oxidativo, el factor Nrf2 se transloca al núcleo y se une a las secuencias ARE, activando la expresión de luciferasa, formándose una cantidad proporcional de la misma. Las células AREc32 se cultivaron en medio DMEM con glutamax, suplementado con un 10% de suero bovino fetal (SBF), 1% de penicilina-estreptomicina y 1,6 % de geneticina (G418). Las células se cultivaron en frascos de 75 cm<sup>2</sup> con 11 mL del medio

específico, se incubaron a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> y se hicieron pases 1:4 cada 4-6 días cuando las células llegaron al 80% de confluencia. Para los experimentos, las células se cultivaron en placas blancas de 96 pocillos, a una densidad de 20x10<sup>4</sup> células/pocillo en 100 µL/pocillo. Tras 24 h de cultivo, las células se trataron con los compuestos objeto de la invención a las concentraciones deseadas (1, 5, 10, 15 µM) durante 24 h. Tras 24 h de incubación con los compuestos objeto de estudio, se midió la actividad de luciferasa mediante un ensayo de bioluminiscencia, para lo que se usó el kit “Luciferase assay system” (Promega E1500). Tras el periodo de incubación, los tratamientos fueron retirados y las células se lavaron con 100 µL de PBS 0,1 M. Una vez retirado el lavado, se añadieron 20 µL del reactivo “lysis buffer” a cada uno de los pocillos. Tras 10 min, la placa se introdujo en un lector multipocillo de luminiscencia, Orion II microplate luminometer (Berthold, Germany).

**Tabla 3**

**Inducción del factor de transcripción Nrf2 por los compuestos de la invención. Se incluyen los valores de CD que es la concentración que dobla la actividad de la enzima luciferasa.**

	Actividad de Luciferasa relativa (respuesta respecto a basal)				CD (µM)
Concentración	1 µM	3 µM	6 µM	8 µM	
<b>TBHQ</b>	1,21 ± 0,04	3,13 ± 0,50	11,90 ± 2,00***	19,67 ± 0,83***	1,9 ± 0,5
<b>Compuesto</b>					
Concentración	1 µM	5 µM	10 µM	15 µM	
<b>1</b>	1,81 ± 0,23	2,36 ± 0,29	4,33 ± 1,06	3,17 ± 0,88	3,3 ± 0,9
<b>2</b>	1,57 ± 0,13	2,17 ± 0,39	2,41 ± 0,64	1,31 ± 0,54	2,8 ± 1,1
<b>3</b>	1,04 ± 0,43	2,59 ± 0,53	2,69 ± 0,38	2,16 ± 1,02	3,9 ± 1,0
<b>4</b>	1,42 ± 0,23	2,29 ± 0,30**	1,60 ± 0,35	1,02 ± 0,57	#
<b>5</b>	1,21 ± 0,11	2,44 ± 0,20***	2,07 ± 0,50	1,21 ± 0,64	#
<b>6</b>	1,35 ± 0,17	2,61 ± 0,20***	1,80 ± 0,35	1,08 ± 0,50	#
<b>7</b>	1,39 ± 0,02	2,04 ± 0,28	3,17 ± 0,22*	4,76 ± 0,97***	6,2 ± 1,0
<b>8</b>	1,60 ± 0,27	1,71 ± 0,22**	2,84 ± 0,42***	5,42 ± 1,13***	5,9 ± 0,6
<b>9</b>	1,55 ± 0,01	1,41 ± 0,03	2,51 ± 0,14**	3,95 ± 0,38***	8,8 ± 0,6
<b>10</b>	1,46 ± 0,23	1,48 ± 0,06***	2,45 ± 0,13***	3,94 ± 0,24***	8,8 ± 0,2
<b>11</b>	1,39 ± 0,26	1,21 ± 0,13	2,16 ± 0,22	5,13 ± 0,77***	9,6 ± 0,7
<b>12</b>	1,36 ± 0,27	1,32 ± 0,11	2,49 ± 0,20**	3,98 ± 0,52***	8,6 ± 0,4
<b>13</b>	1,32 ± 0,18	2,26 ± 0,19	0,81 ± 0,30	0,12 ± 0,06	#

<b>14</b>	1,47 ± 0,10	1,34 ± 0,32	0,51 ± 0,15	0,025 ± 0,008	#
<b>15</b>	1,64 ± 0,12	1,77 ± 0,17	0,21 ± 0,04	0,021 ± 0,008	#

Test *t* muestras dependientes; \*,  $p < 0.01$ ; \*\*,  $p < 0.001$ ; \*\*\*,  $p < 0.0001$ . # No calculable.

Los datos se muestran en la Tabla 3 como la media ± SEM de al menos tres experimentos por duplicado a cuatro concentraciones distintas. Las medidas se realizaron por duplicado y los valores fueron normalizados respecto a la luminiscencia de la basal tomando su valor de expresión de luciferasa como 1.

La actividad del factor de transcripción Nrf2 se encuentra desregulada en las enfermedades neurodegenerativas, por tanto, la activación de esta vía antioxidante y antiinflamatoria se considera beneficiosa en este tipo de enfermedades. Nueve de los compuestos objeto de la invención indujeron la activación de esta vía de los cuales, los compuestos **1** a **3** resultaron ser tan potentes como el compuesto de referencia *tert*-butilhidroquinona (TBHQ). Los derivados **7** a **12** tienen unos valores de CD mayores, indicando la moderada inducción de este factor de transcripción. En este caso, los compuestos **7** y **8** son los mejores candidatos, puesto que se pretende obtener una inducción moderada de Nrf2, ya que una activación masiva de este factor se considera deletérea para la célula.

### Ejemplo 19

Estudio de la capacidad neuroprotectora de los compuestos objeto de la invención frente a un modelo de hiperfosforilación de tau

Medida de la viabilidad celular: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol, MTT

El parámetro que se usó para medir la viabilidad celular fue la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol (MTT). La cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazán formada (Mosmann 1983). Para determinar la viabilidad celular en células de neuroblastoma humano, SH-SY5Y, se añaden 10 µl/pocillo de MTT (5 mg/mL) y, tras 2 h, el medio es retirado sin perder los cristales de formazán, que se disuelven en 100 µL de DMSO. Posteriormente, se mide la absorbancia de las muestras a 570 nm con el lector FluoStar Optima (BMG Labtech). Los valores de absorbancia obtenidos con el tóxico solo y con cada compuesto en presencia del tóxico se restaron del valor de absorbancia obtenido en condiciones basales, sin tratamiento. El valor obtenido de la resta de los valores de absorbancia basal menos tóxico sólo, se consideró el 100 % de muerte y los valores obtenidos con los compuestos en presencia de tóxico se normalizaron como

porcentajes de dicho valor. Para calcular el porcentaje de supervivencia, se restaron estos valores a 100.

Neuroprotección frente a hiperfosforilación de tau inducida por ácido okadaico (20 nM), protocolo de pre-incubación y co-incubación:

Estudiamos la capacidad neuroprotectora de los compuestos objeto de esta patente en un modelo *in vitro* de hiperfosforilación de tau. Se evaluó el efecto neuroprotector de los compuestos en células de neuroblastoma humano, frente a la hiperfosforilación de tau producida por el ácido okadaico (AO), una toxina marina inhibidora de las serin/treonin fosfatasas PP1 y PP2A, lo que impide la desfosforilación de tau (Kamat, Rai et al. 2014), realizando el siguiente protocolo:

**Tabla 4**

**Porcentaje de neuroprotección producido por los compuestos de la invención y melatonina, a la concentración de 1  $\mu$ M. Los datos se expresan como la media  $\pm$  SEM de seis experimentos por triplicado.**

Compuesto	Neuroprotección frente a AO (20 nM)	
	% Supervivencia	% Protección
Basal	100	
AO	46,1 $\pm$ 4,4	
Melatonina	75,9 $\pm$ 3,8	54***
1	73,7 $\pm$ 4,1	45***
2	74,6 $\pm$ 3,4	49***
3	73,4 $\pm$ 2,4	42**
4	66,5 $\pm$ 3,4	30**
5	68,3 $\pm$ 5,1	37**
6	71,4 $\pm$ 4,1	41***
7	70,6 $\pm$ 4,2	43**
8	71,3 $\pm$ 6,2	42***
9	75,6 $\pm$ 4,8	50***
10	66,1 $\pm$ 5,8	43***
11	73,6 $\pm$ 3,7	45***
12	74,9 $\pm$ 5,3	47***
13	58,3 $\pm$ 10,4	32
14	54,7 $\pm$ 8,8	26
15	59,6 $\pm$ 8,7	22

ANOVA de una vía, post test Newman-Keuls. \*\*,  $p < 0.001$ ; \*\*\*,  $p < 0.0001$

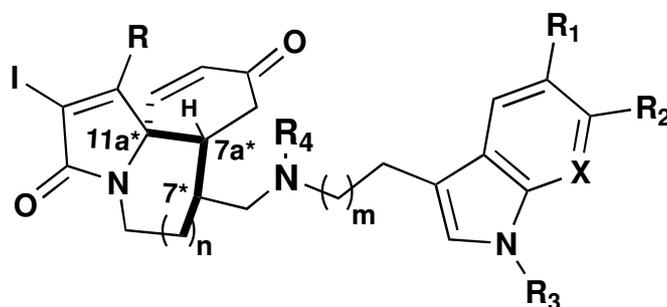
En este protocolo, las células fueron pre-incubadas con cada uno de los derivados estudiados a la concentración 1  $\mu\text{M}$  durante 24 h. Tras el periodo de pre-incubación, el medio se retiró y fue sustituido por medio de cultivo con los compuestos y ácido okadaico, a la concentración de 20 nM. Transcurridas 18 h, la viabilidad celular fue evaluada por el método de la reducción de MTT. En todos los ensayos farmacológicos se utilizó un control positivo con fines comparativos y para evaluar la bondad del método empleado. Para ello se utilizó melatonina (1  $\mu\text{M}$ ) que ha demostrado capacidad neuroprotectora en diversos modelos de estrés oxidativo.

Los resultados obtenidos para los compuestos descritos como compuestos **1** a **15** se muestran en la Tabla 4, y vienen expresados en porcentaje de supervivencia celular y en porcentaje de la actividad neuroprotectora.

En este protocolo, todos los compuestos objeto de la invención, a excepción del **13** al **15**, son capaces de mostrar su capacidad inductora del factor Nrf2 favoreciendo así la supervivencia celular, y por tanto neuroprotección, destacando **2** y **9**. Por tanto, la combinación de actividades farmacológicas de los compuestos objeto de la invención se traduce en un efecto neuroprotector.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



(I)

donde

R se selecciona del grupo consistente en:

- Alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; y/o
- fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor; cloro; bromo; alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-; o
- un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo, alcoxilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano, nitro y carboxilato o ambos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, o -CH=CH-CH=CH-;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), acetilo, fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro;

X se selecciona entre un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 ó 2;

m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

7\*, 7a\* y 11a\* indican la presencia de un centro quiral cuya configuración puede ser R o S;

o sus estereoisómeros, sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 donde

R se selecciona del grupo que comprende un anillo aromático fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo;

Alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); ciano y nitro; y/o

un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano y nitro

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que comprende un alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, y bromo; alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro y amino; preferentemente R<sub>1</sub> es -OCH<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

n es un entero seleccionado entre 0, 1 y 2, preferentemente n = 1;

X es carbono;

7\*, 7a\*, 11a\* son carbonos con configuración R o S en cualquiera de sus posibles combinaciones

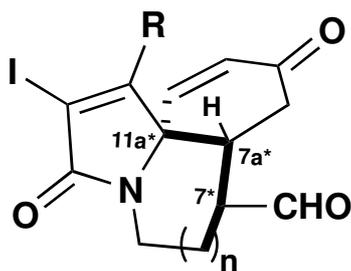
o sus estereoisómeros, sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 caracterizado por que consiste en:

- Iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7a,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;

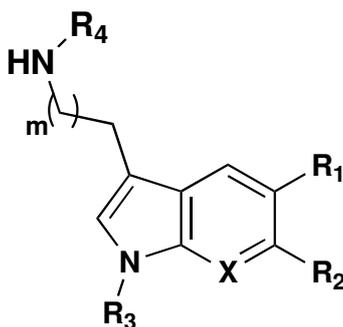
- (7*S*, 7*aR*, 11*aR*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- (7*R*,7*aS*,11*aS*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-fenil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- 5 • 1-(3-fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-(3-fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-(3-fluorofenil)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- 10 • 2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- (7*S*,7*aR*,11*aR*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- 15 • (7*R*, 7*aS*, 11*aS*)-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-1-propil-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- 1-ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- 20 • (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-ciclopropil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- 1-ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona;
- 25 • (7*S*,7*aR*,11*aR*)-1-ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.
- (7*R*,7*aS*,11*aS*)-1-ciclohexil-2-iodo-7-(((2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)amino)metil)-6,7,7*a*,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[2,1-*j*]quinolina-3,9(5*H*)-diona.

- 30 **4.** Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según reivindicación 1 caracterizado por hacer reaccionar un aldehído policíclico de fórmula (II)



(II)

con una amina primaria o secundaria de fórmula (III):



(III)

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X m y n tienen el significado ya indicado.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante ciclación enantioselectiva catalizada por un organocatalizador.

6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un reductor seleccionado entre NaBH<sub>4</sub> o Na(AcO)<sub>3</sub>BH, en un disolvente seleccionado entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y sus mezclas.

7. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente adecuado.

8. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en medicina.

9. Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que mejoran con la administración de un inductor de Nrf2 y/o un agente secuestrador de radicales libres y/o un agente neuroprotector y/o un modulador de receptores nicotínicos.

10. Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas.

5 11. Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa central y/o periférica o de una enfermedad isquémico-cerebral (ictus).

10 12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y el ictus cerebral.

15 13. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 7-11 caracterizado por que se administra en dosis diarias comprendidas entre 0,1 y 500 mg.

20 14. Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 13 caracterizado por que se administra en dosis diarias comprendidas entre 25 y 250 mg.

25

30

35

40