

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 309**

21 Número de solicitud: 201930908

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

14.10.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.04.2021

Fecha de concesión:

10.11.2021

45 Fecha de publicación de la concesión:

17.11.2021

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
LA PRINCESA (79.0%)**

C/ Diego de León, 62 - 1ª Planta

28006 MADRID (Madrid) ES;

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (16.0%) y

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

(5.0%)

72 Inventor/es:

LEÓN MARTÍNEZ, Rafael;

ABRIL COMESAÑA, Sheila;

DUARTE FLOREZ, Pablo;

CRISMAN VIGIL, Enrique;

MICHALSKA, Patrycja;

SALAIRES SÁNCHEZ, Mercedes y

MENÉNDEZ RAMOS, José Carlos

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

54 Título: **Compuestos agonistas nicotínicos y antioxidantes para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

57 Resumen:

Compuestos agonistas nicotínicos y antioxidantes para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención se refiere a compuestos derivados de 1-(2-(5-1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea y 1-(2-(5-1 H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il) urea con capacidad agonista de receptores nicotínicos, 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 la desregulación de la actividad mediada por receptores nicotínicos como las enfermedades neurodegenerativas.

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).

ES 2 819 309 B2

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS AGONISTAS NICOTÍNICOS Y ANTIOXIDANTES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

5

CAMPO DE LA INVENCION

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 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.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

El envejecimiento se relaciona con la acumulación progresiva de cambios fisiológicos por mutaciones genéticas, cambios epigenéticos y metabólicos, que conducen a una mayor susceptibilidad a sufrir enfermedades relacionadas con la edad.

25

La población de 65 años o más, continúa aumentando con el consiguiente incremento del número de pacientes de Alzheimer y otras demencias. En 2016, estas enfermedades fueron la quinta causa principal de muerte mundial en 2016, representando 2.1 millones de muertes (3.7 %) (Organization, **2018a**). En 2018, el número de personas que padecen EA y otras demencias se estimó en 50 millones, y se estima una prevalencia de 75 millones para 2030 y 152 millones para 2050 (Organization, **2018b**).

30

La EA es una enfermedad neurodegenerativa 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**, *J Comp Neurol*, 521: 4124-44). 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 β -amiloide; la disfunción mitocondrial; la desregulación de la homeostasis del Ca^{2+} ; el estrés oxidativo (Sanabria-Castro y col., **2017**,

35

Annals of Neurosciences, 24: 46-54) y la inflamación crónica (Glass y col., **2010**, *Cell*, 140: 918-34).

Desde un punto de vista químico, los radicales libres son especies que contienen uno o más electrones no apareados altamente reactivos, capaces de oxidar a las moléculas presentes en el entorno (Halliwell, **2015**, *eLS*). Desde un punto de vista biológico, los radicales libres de O₂, conocidos como especies reactivas de oxígeno (ERO) o N₂, especies reactivas de nitrógeno (ERN)), son productos del metabolismo fisiológico (Di Carlo y col., **2012**, *Free Radical Research*, 46: 1327-38). La principal fuente de ERO es la cadena de transporte electrónico para la generación de ATP en las mitocondrias. Por lo tanto, es necesario un control estricto de la homeostasis de los radicales libres. Sin embargo, durante el envejecimiento, el equilibrio mitocondrial de ERO se desregula induciendo un daño oxidativo exacerbado. El proceso de envejecimiento se asocia a la acumulación de radicales libres, generando un desequilibrio entre las especies pro-oxidantes y antioxidantes. Los radicales libres generados, dañan el ADN mitocondrial causando mutaciones acumuladas en los genes de la cadena de transporte electrónico, lo que resulta en una sobreproducción de ERO.

La neurotransmisión requiere grandes cantidades de energía, por lo tanto, el cerebro consume una gran cantidad de oxígeno. Este hecho, junto con la baja efectividad del sistema antioxidante y la alta concentración de lípidos en las neuronas, hace que el cerebro sea aún más susceptible al daño oxidativo (Salim, **2017**, *J Pharmacol Exp Ther*, 360: 201-05). Considerando el envejecimiento el principal factor de riesgo de EA, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial se consideran contribuyentes tempranos de la enfermedad. De hecho, hay evidencia de marcadores oxidativos como los nucleósidos oxidados derivados del ARN o la peroxidación lipídica, que aparecen antes de la formación de ovillos neurofibrilares o el depósito de β-amiloide (Aβ) (Nunomura y col., **2001**, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 60: 759-67).

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. El receptor nicotínico de acetilcolina α7 (nAChR-α7) participa en la neurotransmisión colinérgica, siendo mediadores de la señalización colinérgica involucrada en la modulación de la memoria y las funciones cognitivas. Sin embargo, en la EA su expresión y función se altera, lo que lleva a la activación de vías pro y anti-supervivencia dependiendo de la etapa de la enfermedad, el tipo de célula implicada o el ligando utilizado.

El nAChR- $\alpha 7$ uno de los nAChR más predominantes expresados en el cerebro, junto con $\alpha 4\beta 2$. Los nAChR- $\alpha 7$ se encuentran en las neuronas, fuera de la hendidura sináptica en las ubicaciones pre y post-sinápticas donde promueven la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, así como de forma extra-sináptica, participando en la comunicación no excitable (Dineley y col., **2015**, *Trends Pharmacol Sci*, 36: 96-108). También se expresan en células no neuronales, incluidos los astrocitos y microglía, donde están implicadas en la inflamación y la neuroprotección (Shytle y col., **2004**, *Journal of Neurochemistry*, 89: 337-43) (Egea y col., **2015**, *Biochem Pharmacol*, 97: 463-72).

El nAChR- $\alpha 7$ es único dentro de la familia nAChR porque tiene una naturaleza dual ionotrópica y metabotrópica. Como canal catiónico transmembrana inicia tres tipos de señales de calcio. En primer lugar, el influjo directo debido a su alta permeabilidad al Ca^{2+} ; en segundo lugar, indirectamente a través de la activación de canales de calcio dependientes de voltaje (VDCC) y, finalmente, la liberación de calcio inducida por calcio (CICR) desde el retículo endoplásmico (Shen y col., **2009**, *Acta Pharmacol Sin*, 30: 673-80). Todos ellos están involucrados en la neurotransmisión, no obstante, la señal de Ca^{2+} inducida puede conllevar la activación de mecanismos neuroprotectores (Parada y col., **2010**, *Free Radic Biol Med*, 49: 1815-21). Por otra parte, la vía metabotrópica puede desencadenar cascadas de señalización neuroprotectoras, como por ejemplo, la estimulación de nAChR- $\alpha 7$ con nicotina, que induce la activación de la ruta PI3K/Akt (Shaw y col., **2002**, *J Biol Chem*, 277: 44920-4).

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 en uno o varios compuestos químicos y/o productos naturales cuya diana terapéutica es la actividad moduladora de receptores nicotínicos en el mismo sentido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere al uso de compuestos con estructura 1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea y 1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea con capacidad moduladora de receptores nicotínicos y capacidad secuestradora de radicales libres que ejercen, como consecuencia de ambas propiedades, efectos neuroprotectores.

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 secuestradora de

radicales libres debido a la combinación de subestructuras a partir de las cuales se ha obtenido la estructura química planteada. Además, los compuestos objeto de la presente invención poseen capacidad neuroprotectora, por lo que pueden ser potencialmente útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Más específicamente, el 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.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), 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.

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.

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.

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

Cuando se usa el término “seleccionados independientemente”, los sustituyentes a los que se refiere (e.j. grupos R, como los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ o X o Y o Z o variables como “n”) los grupos pueden ser idénticos o diferentes, o en su caso cuando sea especificado.

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 (“alquiloC₁₋₃”) 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.

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

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.

15

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.

20

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.

25

El término “amino” se refiere a un radical de fórmula -NH₂.

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

35

o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, bencimidazol, benzotiazol, furano, pirrol, piridina, pirimidina, isotiazol, imidazol, indol, purina, quinolina, tiadizol.

5

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 C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halógeno, CN, NO₂, CF₃, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i; en los que R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h y R_i se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, C₁₋₆, arilo, heterociclo y trifluorometilo.

10

15

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.

20

25

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.

30

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

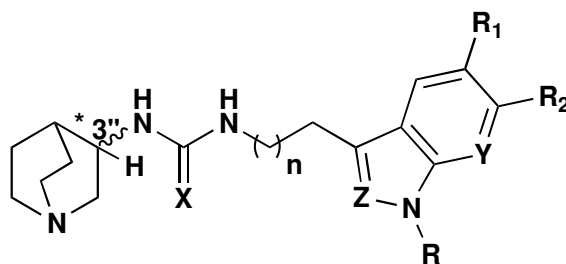
35

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.

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”.

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.

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



(I)

donde

R se selecciona del grupo consistente en:

- hidrógeno
- Alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C₃-C₆); alcoxilo(C₁-C₆); cicloalcoxilo(C₃-C₆); 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(C₃-C₆); alcoxilo(C₁-C₆); cicloalcoxilo(C₃-C₆); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH₂)_oO-, -(CH₂)_p-, o -CH=CH-CH=CH-; o

- 5 - un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo, cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₆), ciano y nitro;

R₁ y R₂ 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(C₃-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₆), ciano, nitro y carboxilato o ambos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH₂)_qO-, -(CH₂)_r-, o -CH=CH-CH=CH-;

X se selecciona entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

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

15 Z se selecciona entre un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

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

*3" indica la presencia de un centro quiral cuya configuración puede ser R o S;

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

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

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.

5 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.

10 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 y enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

15 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.

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

- R es un átomo de hidrógeno
- R₁ se selecciona del grupo que comprende un alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, y bromo; alcoxilo(C₁-C₆), nitro y amino; preferentemente R₁ es -OCH₃;
- R₂ es hidrógeno;
- n es un entero seleccionado entre 0, 1 y 2, preferentemente n = 1;
- X es oxígeno o azufre;

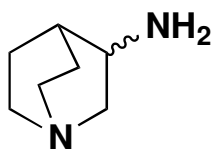
30 *3" es un átomo de carbono con configuración R o S en cualquiera de sus posibles combinaciones

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

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

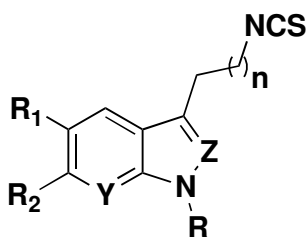
- (R)-1-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea
- (S)-1-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea
- (R)-1-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea
- (S)-1-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea
- 5 • (R)- 1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea
- (S)- 1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea
- (R)-1-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (S)-1-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (R)-1-(2-(5-cloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(quinuclidin-3-yl)urea
- 10 • (S)-1-(2-(5-cloro-1H-indol-3-yl)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (R)-1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (S)-1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden obtener mediante un
 15 procedimiento que implica hacer reaccionar 3-aminoquinuclidina (II) (Kume y col., *Neurosci
 Lett*, 443: 199-203) con configuración R o S.

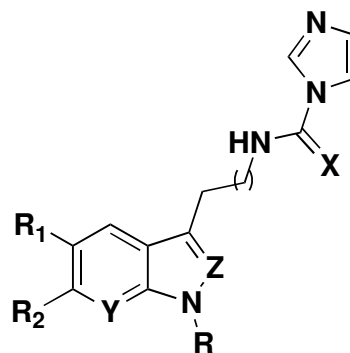


(II)

20 con el derivado correspondiente de 3-(2-isotiocianatoetil)-5-R-1H-indol (III) o N-(2-(5-R-1H-
 indol-3-il)etil)-1H-imidazol-1-carboxamida (IV):



(III)



(IV)

25 donde R, R₁, R₂, X, Y, Z 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) o fórmula (IV).

5 Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado, a la temperatura adecuada. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo inicialmente mezclando la quinuclidina correspondiente y el derivado del compuesto (III) o (IV) a 0 °C, manteniéndolos con agitación en un en presencia de una base orgánica tal como diisopropil etil amina (DIPEA) y en disolvente inerte, tal como el constituido por un polar no prótico como por ejemplo
10 dimetilformamida, dimetilsulfoxido, etc., o sus mezclas, resultando especialmente util la dimetilformamida.

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

15 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
20 receptores nicotínicos y actividad secuestradora de radicales libres.

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 agente secuestrador de radicales libres y/o un agente neuroprotector y/o un modulador de receptores
25 nicotínicos.

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.

30 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.

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
35 adecuados para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral,

parenteral, subcutánea, intramuscular, intravascular o rectal, siendo preferiblemente por vía oral.

5 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. La composición farmacéutica de la invención también puede ser adaptada para su administración parenteral (ej., vía intramuscular, intravenosa, etc.), La composición 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; 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.

15 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.

20 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, 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, vitaminas, antiinflamatorios o antidepresivos.

MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

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

1. OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los compuestos cuya actividad biológica es objeto de la presente invención se sintetizaron siguiendo los siguientes procedimientos en síntesis orgánica.

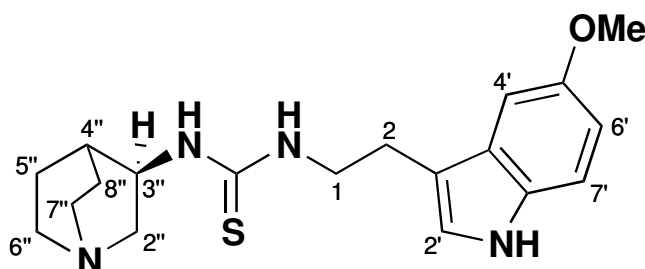
5

Procedimiento general para la síntesis de los derivados 1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea/urea

A una suspensión del derivado 3-(2-isotiocianatoetil)-1*H*-indol o *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (1 eq) correspondiente y DIPEA (3.5 eq) en DMF (10 mL/mmol) a 0 °C, se añadió (*R*)- or (*S*)-3-aminoquinuclidina (1.5 eq). La reacción se mantuvo con agitación incrementando su temperatura a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. A continuación, se evaporó el disolvente y se purificó el crudo de reacción mediante cromatografía en columna para obtener el derivado correspondiente.

15

Ejemplo 1: (*R*)-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea (Compuesto 1).



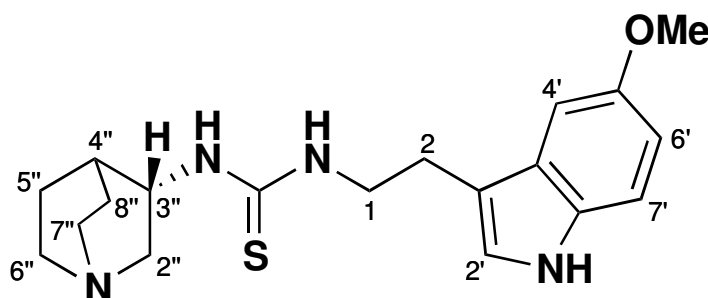
20

Seguendo el procedimiento general descrito, (*R*)-3-aminoquinuclidina (90 mg, 0.44 mmol), DIPEA (0.15 mL, 0.88 mmol) y 3-(2-isotiocianatoetil)-5-metoxi-1*H*-indol (0.100 mg, 0.44 mmol) en DMF (4.4 mL), durante 24 h, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:3:1-90:9:1), el compuesto **1** (98 mg, 62 %). R_f 0.06 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10). p.f. 125 - 127 °C. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,22 (dd, *J* = 9,0, 5,6 Hz, 1H, H7'), 7,18 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H4'), 7,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, H2'), 6,75 (dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz, 1H, H6'), 4,37 - 4.15 (m, 1H, H3''), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,83 - 3,79 (m, 2H, 2xH1), 2,99 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, 2xH2), 2,85 (q, *J* = 10,9, 8,7 Hz, 4H, 2xH6'', H7'', H8''), 2,54 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, H2''a), 1,96 (s, 1H, H4''), 1,80 - 1,63 (m, 4H, H2''b, H5''a, H7'', H8''), 1,52 (dd, *J* = 15,5, 8,6 Hz, 1H, H5''b) ppm. ¹³C NMR (76 MHz, MeOD) δ 183,6, 155,0, 133,4, 129,3, 124,4, 113,0, 112,9, 112,6, 101,7, 56,4, 55,8, 51,3, 47,7, 47,2, 46,1, 26,5, 26,2, 25,6, 20,3 ppm. HRMS (ES⁺): Masa teórica calculada para C₁₉H₂₆N₄OS, 358,1827; encontrada [(M)⁺], 358,1823. IR (film) ν/cm⁻¹ 3237, 3053, 2926, 2869, 2321, 1993, 1656, 1616, 1539, 1482, 1452, 1438, 1379, 1341, 1309, 1213, 1167, 1025, 920, 792. [α]_D²⁴ = +

30

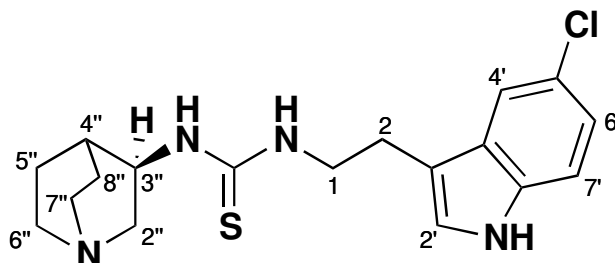
13,60 ° (c. 1,25 mg/mL, MeOH) ee 97 %. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC OVM analítica quiral en fase inversa, tampón 20 mM KH₂PO₄ pH 5,9/ AcCN 95:5, tiempo de retención del enantiómero (*R*): 18,497 (menor), 22,357 (mayor). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

Ejemplo 2: (*S*)-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea (Compuesto 2).



Si siguiendo el procedimiento general descrito, (*S*)-3-aminoquinuclidina (86 mg, 0,42 mmol), DIPEA (0,25 mL, 1,5 mmol) y 3-(2-isotiocianatoetil)-5-metoxi-1*H*-indol (0,90 mg, 0,42 mmol) en DMF (4,2 mL), durante 24 h, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:3:1-90:9:1), el compuesto **2** (127 mg, 85 %). [α]_D²⁴ = - 12,12 ° (c. 1,32 mg/mL, MeOH) ee 94 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC OVM analítica quiral en fase reversa, tampón 20 mM KH₂PO₄ pH 5,9/ AcCN 95:5, tiempo de retención del enantiómero (*S*): 18,593 (mayor), 24,977 (menor). La pureza fue determinada del 99 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

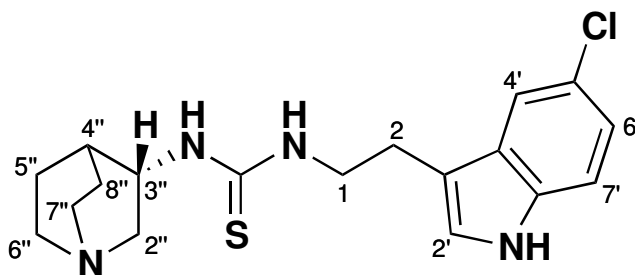
Ejemplo 3: (*R*)-1-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea (Compuesto 3).



Si siguiendo el procedimiento general descrito, (*R*)-3-aminoquinuclidina (57 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,03 mmol) y 3-(2-isotiocianatoetil)-5-cloro-1*H*-indol (70 mg, 0,30 mmol) en DMF (3 mL), durante 41 h, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 99:0:1-90:9:1), el compuesto **3** (84 mg, 78 %). R_f 0,03 (CH₂Cl₂/MeOH 90:5). p.f. 122 - 124 °C. ¹H

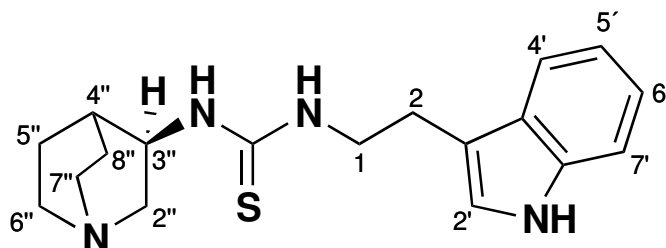
NMR (250 MHz, MeOD) δ 7,57 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H, H4'), 7,27 (dd, $J = 8,6, 0,4$ Hz, 1H, H7'), 7,13 (s, 1H, H2'), 7,02 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H, H6'), 4,48 - 4,29 (m, 1H, H3''), 3,75 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, 2xH1), 3,50 (dd, $J = 13,5, 9,6$ Hz, 1H, H2''a), 2,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H, 2xH2, 2xH6'', H7'', H8''), 2,73 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H, H2''b), 2,05 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, H4''), 1,81 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 3H, H5''a, H7'', H8''), 1,61 (dd, $J = 12,0, 6,8$ Hz, 1H, H5''b) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, MeOD) δ 183,9, 160,0, 136,5, 130,2, 125,4, 122,4, 119,1, 113,5, 113,4, 55,7, 50,6, 47,6, 47,1, 46,3, 26,3, 25,7, 24,7, 19,7 ppm. Masa teórica calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{S}$, 362,1332; encontrada $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 363,1407. IR (film) u/cm^{-1} 3246, 2922, 2867, 2110, 1736, 1652, 1557, 1544, 1479, 1454, 1031, 862, 792. $[\alpha]_D^{24} = + 4,59^\circ$ (c.1,09 mg/mL, MeOH). La pureza fue determinada del 97 % mediante HPLC en fase inversa C_{18} acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

Ejemplo 4: (S)-1-(2-(5-cloro-1H-indol-3-yl)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea (Compuesto 4).



Seguendo el procedimiento general descrito, (*R*)-3-aminoquinuclidina (57 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,03 mmol) y 3-(2-isotiocianatoetil)-5-cloro-1H-indol (70 mg, 0,30 mmol) en DMF (3 mL), durante 64 h, produjo tras cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 99:0:1-90:9:1), el compuesto **4** (68 mg, 63 %). $[\alpha]_D^{24} = - 4,67^\circ$ (c.1,07 mg/mL, MeOH). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C_{18} acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

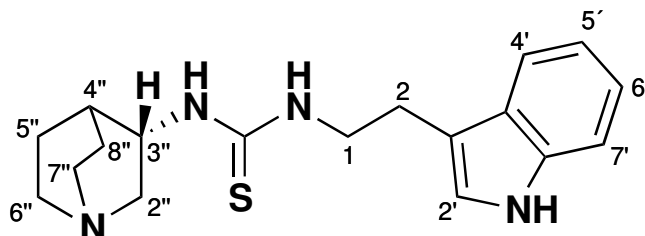
Ejemplo 5: (R)-1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea (Compuesto 5).



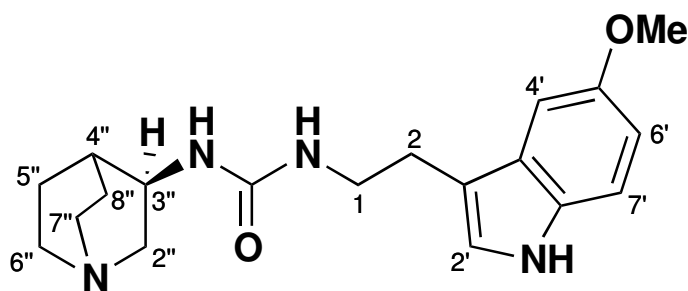
Seguendo el procedimiento general descrito, (*R*)-3-aminoquinuclidina (30 mg, 0,24 mmol), DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol) y 3-(2-isotiocianatoetil)-1H-indol (49 mg, 0,24 mmol) en DMF (1

mL), durante 62 h, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 98:1:1-90:9:1), el compuesto **5** (25 mg, 32 %). Rf: 0,06 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10). P.f. 131-133 °C. ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ 7,58 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H, H4'), 7,30 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H, H7'), 7,06 (dd, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 2H, H2', H6'), 6,97 (ddd, *J* = 8,0, 7,0, 1,2 Hz, 1H, H5'), 4,30 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H, H3''), 3,76 (t, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 2H, 2xH1), 3,47 - 3,35 (m, 1H, H2''b), 3,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, 2xH2), 2,87 (t, *J* = 7,9, 7,5 Hz, 4H, 2xH6'', H7'', H8''), 2,59 (dd, *J* = 13,8, 7,5 Hz, 1H, H2''a), 1,98 (s, 1H, H4''), 1,75 (q, *J* = 10,2, 7,0, 5,6 Hz, 3H, H5''a, H7'', H8''), 1,56 (t, *J* = 15,3, 8,2 Hz, 1H, H5''b) ppm ¹³C NMR (63 MHz, MeOD) δ 183,4, 138,2, 128,9, 123,7, 122,4, 119,7, 119,5, 113,2, 112,3, 55,6, 51,0, 47,7, 47,1, 46,2, 26,4, 26,1, 25,2, 20,0 ppm. Masa teórica calculada para C₁₈H₂₄N₄S, 328,1722; encontrada [(M+H)⁺], 329,1804. IR (film) u/cm⁻¹ 3232, 3053, 2923, 2866, 2320, 1538, 1454, 1227, 1093, 1050, 985, 741. [α]_D²⁴ = + 6,67 ° (c. 1,20 mg/ml, MeOH) ee 99 %. Los enantiómeros fueron separados mediante HPLC OVM analítica quiral en fase reversa, tampón 5 mM KH₂PO₄ pH 5,1/ MeOH 90:10, tiempo de retención del enantiómero (*R*): 7,583 min. La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

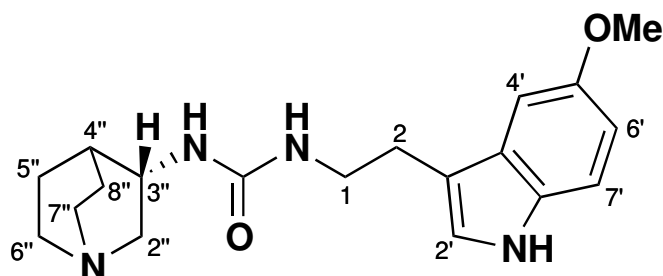
Ejemplo 6: (*S*)-1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea (Compuesto 6).



Seguendo el procedimiento general descrito, (*S*)-3-aminoquinuclidina (62 mg, 0.49 mmol), DIPEA (0.31 mL, 1.71 mmol) y 3-(2-isotiocianatoetil)-1*H*-indol (100 mg, 0.49 mmol) en DMF (2 mL), durante 64 h, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 98:1:1-90:9:1), el compuesto **6** (75 mg, 47 %). [α]_D²⁴ = - 6.67° (c. 1.20 mg/ml, MeOH). La pureza fue determinada del 98 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

Ejemplo 7: (*R*)-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea (Compuesto 7).

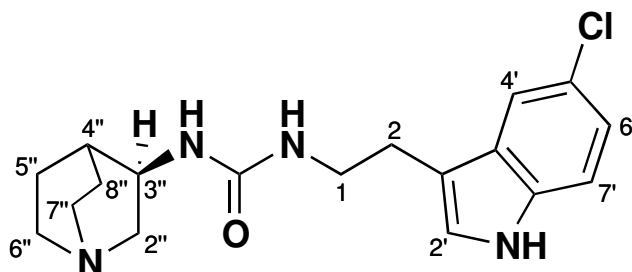
Siguiendo el procedimiento general descrito, (*R*)-3-aminoquinuclidina (30 mg, 0,24 mmol),
 DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol) y *N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida
 (65 mg, 0,24 mmol) en DMF (1 mL), durante 16 h, produjo tras cromatografía flash
 5 (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:5:1-80:19:1), el compuesto **7** (25 mg, 30 %). R_f 0,03 (CH₂Cl₂/MeOH
 90:10). P.f. 117 - 119 °C. ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H7'), 7,02 (d,
J = 2,6 Hz, 2H, H2', H4'), 6,73 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H, H6'), 3,90 - 3,81 (m, 1H, H3''), 3,80 (s,
 3H, OCH₃), 3,41 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, H2''b, 2xH1), 2,87 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, H7'', H8''), 3,05 - 2,92
 (m, 2H, 2xH6''), 2,88 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, 2xH2), 2,53 (dd, *J* = 13,8, 5,0 Hz, 1H, H2''a), 1,89 (q,
 10 *J* = 3,0 Hz, 2H, H4'', H5''a), 1,82 (dd, *J* = 11,6, 3,8 Hz, 2H, H7'', H8''), 1,61 (m, 1H, H5''b) ppm.
¹³C NMR (63 MHz, MeOD) δ 160,8, 155,0, 133,5, 129,2, 124,4, 113,2, 112,9, 112,5, 101,5,
 56,3, 56,0, 47,7, 47,3, 47,1, 41,8, 27,1, 26,9, 25,1, 19,7 ppm. Masa teórica calculada para
 C₁₉H₂₆N₄OS, 342,2056; encontrada [(M+H)⁺], 343,2147. IR (film) u/cm⁻¹ 3247, 2929, 2875,
 1648, 1556, 1483, 1440, 1213, 1172, 1027, 920, 795. [α]_D²⁵ = + 4,90 ° (c. 1,02 mg/mL, MeOH).
 15 La pureza fue determinada del 97 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a
 espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

Ejemplo 8: (*S*)-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-(quinuclidin-3-yl)urea (Compuesto 8).

Siguiendo el procedimiento general descrito, (*S*)-3-aminoquinuclidina (28 mg, 0,22 mmol),
 DIPEA (0,14 mL, 0,80 mmol) y *N*-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida
 (60 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,8 mL), durante 16 h, produjo tras cromatografía flash
 (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:5:1-80:19:1), el compuesto **8** (45 mg, 66 %). [α]_D²⁴ = - 19,0° (c. 1,00
 20

mg/mL, MeOH). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

Ejemplo 9: (*R*)-1-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea (Compuesto 9).



5

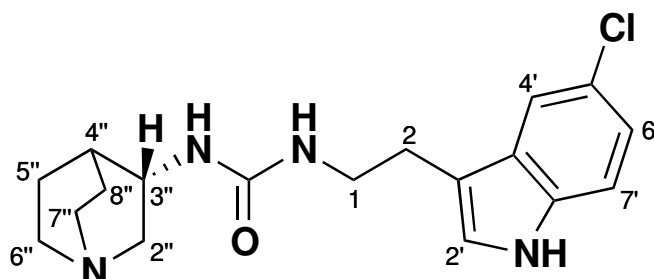
Seguindo el procedimiento general descrito, (*R*)-3-aminoquinuclidina (40 mg, 0,31 mmol), DIPEA (0,2 mL, 0,84 mmol) y *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (80 mg, 0,28 mmol) en DMF (1,1 mL), durante 5 días, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:4:1-80:19:1), el compuesto **9** (30 mg, 31 %). R_f 0,03 (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:5:1-80:19:1). P.f. 139 - 141 °C. ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ 7,50 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1H, H4'), 7,26 (dd, *J* = 8,6, 0,6 Hz, 1H, H7'), 7,09 (s, 1H, H2'), 7,00 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H, H6'), 3,79 (dd, *J* = 8,3, 4,4 Hz, 1H, H3''), 3,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, 2xH1), 3,34 (dt, *J* = 3,3, 1,6 Hz, 2H, H2''b, H7''), 3,01 - 2,79 (m, 6H, 2xH2, H4'', H6''a, H7'', H8''), 2,60 - 2,45 (dd, *J* = 14,0, 1,8, 1H, H2''a), 1,85 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H, H6''b), 1,75 (dd, *J* = 13,2, 6,9 Hz, 2H, H5''a, H8''), 1,62 - 1,44 (m, 1H, H5''b) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, MeOD) δ 160,7, 136,5, 130,2, 125,3, 122,4, 118,9, 113,5, 113,4, 56,1, 47,8, 47,4, 47,1, 42,0, 27,0, 26,9, 25,3 ppm. Masa teórica calculada para C₁₈H₂₃ClN₄O, 346,1560; encontrada [(M+H)⁺], 347,1645. IR (film) u/cm⁻¹ 3250, 2930, 2871, 1638, 1556, 1454, 1314, 1251, 1227, 1098, 1052, 891, 793. [α]_D²⁵ = + 13,86 ° (c. 1,01 mg/mL, MeOH). La pureza fue determinada del 100 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

10

15

20

Ejemplo 10: (*S*)-1-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea (Compuesto 10).

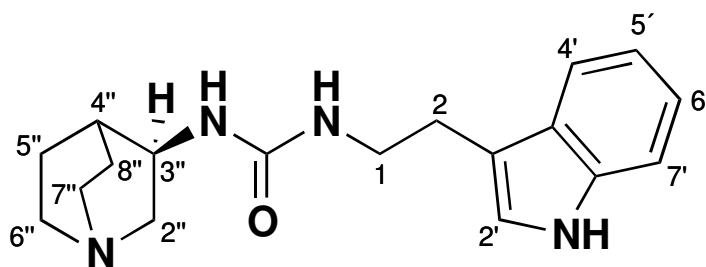


Seguindo el procedimiento general descrito, (*S*)-3-aminoquinuclidina (32 mg, 0,25 mmol), DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) y *N*-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (50 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,7 mL), durante 14 h, produjo tras cromatografía flash

25

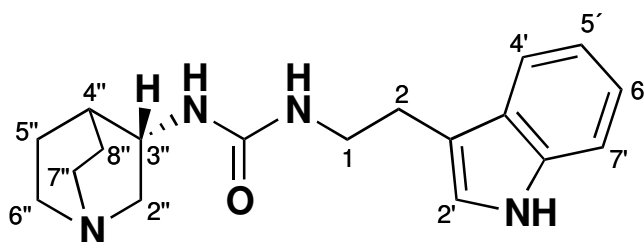
(CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:5:1-80:19:1), el compuesto **10** (40 mg, 68 %). $[\alpha]_D^{25} = -12,75^\circ$ (c. 1,02 mg/mL, MeOH). La pureza fue determinada del 96 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

5 **Ejemplo 11: (*R*)-1-(2-(1*H*-indol-3-yl)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea (Compuesto 11).**



10 Siguiendo el procedimiento general descrito, (*R*)-3-aminoquinuclidina (55 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,13 mL, 0,84 mmol) y *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (34 mg, 0,18 mmol) en DMF (1,1 mL), durante 24 h, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:5:1-90:9:1), el compuesto **11** (50 mg, 62 %). R_f 0,03 (CH₂Cl₂/MeOH 90:10). P.f. 161 - 163 °C. ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ 7,55 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H, H4'), 7,30 (dt, *J* = 8,2, 2,8 Hz, 1H, H7'), 7,04 (m, 2H, H2', H6'), 6,97 (tdd, *J* = 7,4, 2,3, 1,0 Hz, 1H, H5'), 4,06 - 3,91 (m, 1H, H3''), 3,79 - 3,63 (m, 1H, H2''b), 3,49 - 3,28 (m, 4H, 2xH1, H6''b, H7''), 3,01 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H4''), 2,95 - 2,82 (m, 4H, 2xH2, H6''a, H8''), 2,75 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H5''a), 2,37 (dd, *J* = 13,5, 5,4 Hz, 1H, H2''a), 2,14 - 1,96 (m, 2H, H7'', H8''), 1,67 (m, 1H, H5''b) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, MeOD) δ 159,5, 137,2, 127,9, 122,6, 121,3, 118,6, 118,4, 112,3, 111,3, 55,4, 46,9, 46,2, 45,9, 40,9, 26,3, 26,1, 23,0, 19,5 ppm. Masa teórica calculada para C₁₈H₂₄N₄O, 312.1950; encontrada [(M+H)⁺], 313.2017; encontrada [(M+H+CH₃)⁺], 327.2171. IR (film) u/cm⁻¹ 3235, 2941, 2311, 1738, 1624, 1544, 1484, 1452, 1439, 1378, 1351, 1213, 1172, 1064, 1022, 923, 797. $[\alpha]_D^{25} = +7,84^\circ$ (c. 1,02 mg/mL, MeOH). La pureza fue determinada del 99 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

25 **Ejemplo 12: (*S*)-1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea (Compuesto 12).**



25 Siguiendo el procedimiento general descrito, (*S*)-3-aminoquinuclidina (55 mg, 0,26 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,04 mmol) y *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (44 mg,

0,26 mmol) en DMF (1,1 mL), durante 24 h, produjo tras cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 95:5:1-90:9:1), el compuesto **12** (20 mg, 25 %). $[\alpha]_D^{25} = -12,75^\circ$ (c. 1,02 mg/mL, MeOH). La pureza fue determinada del 96 % mediante HPLC en fase inversa C₁₈ acoplado a espectrómetro de masas midiendo la corriente iónica total (TIC).

5

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

Ejemplo 13

10 Estudio de la capacidad moduladora de receptores nicotínicos por los compuestos objeto de la invención medida como la variación de la concentración intracitosólica de calcio ($[Ca^{2+}]_c$) inducida por la estimulación de acetilcolina.

Cultivo de células de neuroblastoma SH-SY5Y

15

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 µg/mL de estreptomina (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 CO₂ haciendo pases 1:4 una vez por semana. Para los experimentos, las células se cultivaron en placas de 48 pocillos a una densidad de 2x10⁵ células /pocillo, o en placas de 96 pocillos a una densidad de 8x10⁴ células /pocillo.

20

25

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 µM durante 1 h a 37 °C en DMEM, añadiendo la mitad de volumen de ácido plurónico del 20 % en DMSO. Seguidamente se lavaron dos veces con una solución Krebs-HEPES y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 30 min antes de comenzar el experimento.

30

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

35

la concentración 10 μM 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 μM en células SH-SY5Y en forma de porcentaje de inhibición respecto a un control sin tratamiento. Una reducción de la respuesta relativa indica la acción de los compuestos objeto de la patente sobre los receptores estimulados por acetilcolina, es decir, todos los subtipos de receptores nicotínicos presentes en estas células.

Con objeto de conocer su selectividad sobre el receptor nicotínico del subtipo $\alpha 7$, se utilizó el compuesto PNU282989 (agonista selectivo del receptor $\alpha 7$) en combinación con el compuesto PNU120596 (modulador alostérico positivo selectivo del receptor $\alpha 7$) ambos a la concentración de 10 μM . La estimulación con esta combinación de compuestos produce una activación selectiva del receptor nicotínico $\alpha 7$, por tanto, un bloqueo de la señal de los compuestos objeto de la presente invención indicaría actividad sobre este subtipo específico de receptor. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Porcentajes de respuesta relativa al agonista acetilcolina o la combinación de PNU282989 / PNU120596.

Compuesto	% Respuesta relativa ACh (100 μM)	% Respuesta relativa PNU28+PNU12 (10 μM)
Meca	52.7 \pm 6.8***	-
MLA	69.1 \pm 7.4***	6.6 \pm 0.9***
1	62.3 \pm 2.4***	2.7 \pm 0.9***
2	62.3 \pm 2.4***	3.0 \pm 1.2***
3	60.4 \pm 5.2***	1.8 \pm 0.4***
4	37.7 \pm 12.5***	2.2 \pm 0.6***
5	56.8 \pm 12.1**	3.2 \pm 1.4***
6	77.6 \pm 4.0*	3.0 \pm 0.8***
7	82.6 \pm 5.5*	2.7 \pm 0.3***
8	88.6 \pm 4.9	3.2 \pm 0.2***
9	73.0 \pm 5.5**	2.0 \pm 0.3***
10	61.7 \pm 8.5***	2.1 \pm 0.4***
11	87.2 \pm 13.1	30.0 \pm 7.3***
12	87.0 \pm 6.4	2.2 \pm 0.3***

Los datos se muestran como media \pm SEM de duplicados en cuatro experimentos distintos. Test t de Student respecto a la respuesta del agonista *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

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, entre un 20 y un 50 %. Además, los compuestos objeto de la invención inhibieron la estimulación selectiva de receptores nicotínicos del subtipo $\alpha 7$. Este resultado demuestra que los compuestos objeto de la invención actúan de forma selectiva sobre este subtipo de receptor. La modulación de la señal nicotínica se relaciona con efectos neuroprotectores y comparados con el compuesto control, mecamilamina, todos ellos mostraron mejor capacidad de bloqueo. Además, este bloqueo fue similar al del antagonista selectivo de receptores nicotínicos $\alpha 7$, metilcaconitina (MLA).

Medida de la respuesta celular a la estimulación de receptores nicotínicos con los compuestos objeto de la invención.

El bloqueo de la respuesta de agonistas nicotínicos (ACh y la combinación de PNU282989 y PNU120596) indica que los compuestos objeto de la presente invención modulan selectivamente el receptor nicotínico $\alpha 7$. Con objeto de demostrar su capacidad agonista se estimularon células SH-SY5Y, previamente cargadas con la sonda Fluo-4AM en las mismas condiciones anteriores, con cada uno de los compuestos a concentraciones crecientes en presencia del modulador selectivo de receptores nicotínicos $\alpha 7$, PNU120596 (10 μM). Las respuestas obtenidas se normalizaron respecto a la respuesta de la combinación de agonista y modulador $\alpha 7$ (PNU282989, 10 μM y PNU120596, 10 μM) se representaron frente a la concentración de cada uno de los compuestos, y las curvas resultantes se ajustaron mediante ajuste no lineal. Posteriormente se calculó la concentración a la cual se obtenía el 50 % de la respuesta máxima normalizada. Los datos obtenidos se representan en la Tabla 2 como valores de concentración efectiva 50 % (CE_{50}).

Tabla 2

Capacidad agonista selectiva de receptores nicotínicos del subtipo $\alpha 7$ expresados como valores de CE_{50} normalizando la respuesta al 100 % respecto a PNU282989.

Compuesto	CE_{50} (μM)
1	2,4 \pm 0,1
2	1,9 \pm 0,4
3	1,2 \pm 0,4
4	1,2 \pm 0,2
5	2,4 \pm 0,9

6	5,2 ± 1,7
7	3,1 ± 0,2
8	11,1 ± 3,4
9	1,1 ± 0,1
10	2,0 ± 0,3
11	7,3 ± 3,1
12	2,1 ± 0,4

Los datos se expresan como valor de la media ± SEM de tres experimentos en duplicado en células SH-SY5Y.

Todos los compuestos objeto de la invención mostraron capacidad agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ con valores de CE50 en el rango micromolar con valores entre 1,1 y 11,1 μM . Este resultado demuestra que todos los compuestos objeto de la invención son agonistas selectivos del receptor nicotínico $\alpha 7$, promoviendo la entrada del ion Ca^{2+} al citosol.

5

Ejemplo 14

Medida de la capacidad de captación de radicales libres de oxígeno

10

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 y col., **2001**, *J Agric Food Chem*, 49: 4619-26). Los compuestos fueron estudiados a seis concentraciones (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 y 5 μM). Las diferentes disoluciones de Trolox (1, 2, 4, 6, 8 μM) 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.

15

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.

20

25

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 9, 10 y 11.

5

Tabla 3

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

Compuesto	TEq
Melatonina	3,42 ± 0,15
1	2,78 ± 0,02**
2	3,36 ± 0,16 ^{\$\$}
3	3,31 ± 0,16
4	3,24 ± 0,25
5	3,53 ± 0,20
6	3,44 ± 0,14
7	3,57 ± 0,16 ^{\$\$\$}
8	2,50 ± 0,13***
9	3,77 ± 0,14
10	3,62 ± 0,19
11	3,62 ± 0,16
12	3,28 ± 0,25

Los datos se muestran como media ± SEM de cuatro experimentos en duplicado a 5 concentraciones diferentes. Test t Student para datos apareados * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ con respecto a trolox. Test t Student para datos desapareados # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, comparado con melatonina; \$ $p < 0.05$, \$\$ $p < 0.01$ entre enantiómeros.

10

Ejemplo 15

Estudio de la capacidad neuroprotectora de los compuestos objeto de la invención frente a hiperfosforilación de tau y estrés oxidativo

15

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**, *J Immunol Methods*, 65: 55-63). 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

20

cristales de formazán, que se disuelven en 100 μ L 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 defosforilación de tau (Kamat y col., 2014, *Mol Neurobiol*, 50: 852-65), realizando el siguiente protocolo:

En este protocolo, las células fueron pre-incubadas con cada uno de los derivados estudiados a la concentración 1 μ 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 μ M) que ha demostrado capacidad neuroprotectora en diversos modelos.

Los resultados obtenidos para los compuestos objeto de la presente invención 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 son capaces de mostrar efecto neuroprotector, favoreciendo así la supervivencia celular, y por tanto destacando 4, 9 y 2. Por tanto, la combinación de actividades farmacológicas de los compuestos objeto de la invención se traduce en un efecto neuroprotector frente a la toxicidad inducida por la hiperfosforilación de la proteína Tau.

Tabla 4

Porcentaje de neuroprotección producido por los compuestos de la invención y melatonina, a la concentración de 1 μM , frente a la toxicidad inducida por ácido okadaico.

Compuesto	Neuroprotección frente a AO (20 nM)	
	% Supervivencia	% Protección
Basal	100	
AO (20 nM)	55,8 \pm 4,1 ^{###}	
Melatonina	82,5 \pm 4,8 ^{***}	62
1	86,8 \pm 2,6 ^{***}	63
2	90,2 \pm 6,1 ^{***}	76
3	91,4 \pm 6,7 ^{***}	79
4	76,4 \pm 7,9 ^{**}	50
5	71,1 \pm 7,4 [*]	37
6	87,8 \pm 6,3 ^{**}	73
7	89,3 \pm 3,7 ^{***}	79
8	80,6 \pm 7,1 ^{**}	62
9	90,5 \pm 8,5 ^{###}	85
10	82,9 \pm 14,8 ^{**}	74
11	78,1 \pm 11,6 [*]	55
12	89,4 \pm 18,5 [*]	79

Los datos se muestran como media \pm SEM de cuatro experimentos en triplicado. ANOVA de una vía, post-hoc test de Newman-Keuls. ^{###} $p < 0,001$ con respecto a condiciones basales; ^{*} $p < 0,05$; ^{**} $p < 0,01$, ^{***} $p < 0,001$ comparado con AO.

10

Neuroprotección frente a estrés oxidativo inducido por la combinación de rotenona (30 μM) y oligomicina A (10 μM):

Se evaluó el efecto neuroprotector de los compuestos en células de neuroblastoma humano, frente a estrés oxidativo producido por rotenona y oligomicina A, bloqueantes de la cadena respiratoria de la mitocondria.

15

Tabla 5

Porcentaje de neuroprotección producido por los compuestos de la invención y melatonina, a la concentración de 1 μM , frente a la toxicidad inducida por ácido okadaico.

20

Compuesto	Neuroprotección frente a R/O (30/10 μM)	
	% Supervivencia	% Protección
Basal	100	

R/O (30/10 μM)	49,8 \pm 3,8 ^{###}	
Melatonina	75,9 \pm 4,1 ^{***}	51
1	77,3 \pm 11,5 ^{***}	54
2	90,8 \pm 18,9 ^{***}	87
3	88,9 \pm 10,7 ^{***}	80
4	85,2 \pm 9,9 ^{***}	72
5	77,9 \pm 5,3 ^{***}	54
6	83,1 \pm 10,7 ^{**}	69
7	94,1 \pm 15,3 ^{***}	90
8	100 \pm 17,6 ^{***}	99
9	81,4 \pm 11,7 ^{**}	59
10	90,1 \pm 12,6 ^{***}	84
11	94,0 \pm 15,3 ^{***}	92
12	89,4 \pm 10,9 ^{***}	79

Los datos se muestran como media \pm SEM de cuatro experimentos en triplicado. ANOVA de una vía, post-hoc test de Newman-Keuls. ^{###} $p < 0,001$ con respecto a condiciones basales; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ comparado con R/O.

5 En este estudio, se realizó una pre-incubación de 24 h con los compuestos sintetizados a una concentración de 1 μ M y una co-incubación de 24 h de éstos en presencia rotenona/oligomicina A (30 μ M/10 μ M, respectivamente). Transcurridas 24h, la viabilidad celular fue evaluada por el método de la reducción de MTT.

10 Con este protocolo se obtiene información sobre todas las potenciales actividades biológicas presentes en la estructura objeto de estudio.

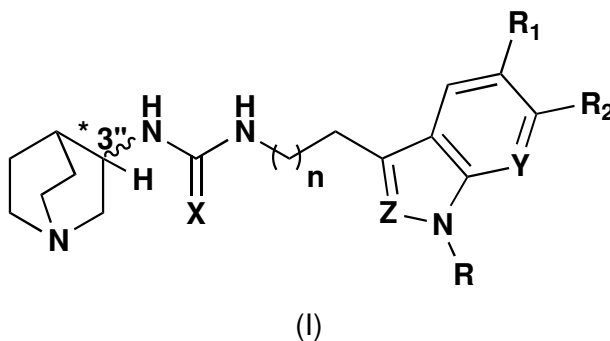
15 En este modelo, al estar presente durante las 24 horas previas a la incubación del tóxico, el compuesto es capaz de mostrar su capacidad activadora de receptores nicotínicos $\alpha 7$, los cuales desencadenan una cascada de señalización favoreciendo así la supervivencia celular. Además, también está presente a la vez que se exponen las células al estímulo tóxico, la mezcla de rotenona/oligomicina A que provoca la aparición de una gran cantidad de radicales libres en el interior celular. Estos radicales dañan la célula e inducen la apoptosis celular. Los porcentajes de supervivencia y protección se resumen en la Tabla 5.

20 Los compuestos objeto de la presente invención mostraron carácter neuroprotector frente a la toxicidad inducida por estrés oxidativo. El carácter antioxidante demostrado por los compuestos se traduce en un aumento de la supervivencia celular tras un insulto que provoca la aparición de radicales libres, destacan los compuestos 7, 8 y 11.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



donde

R se selecciona del grupo consistente en:

- hidrógeno
- Alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno seleccionado entre flúor, cloro y bromo; cicloalquilo(C₃-C₆); alcoxilo(C₁-C₆); cicloalcoxilo(C₃-C₆); 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(C₃-C₆); alcoxilo(C₁-C₆); cicloalcoxilo(C₃-C₆); ciano y nitro; o bien dos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH₂)_oO-, -(CH₂)_p-, 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(C₃-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₆), ciano y nitro;

R₁ y R₂ 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(C₃-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₆), ciano, nitro y carboxilato o ambos grupos pueden formar conjuntamente un grupo -O(CH₂)_qO-, -(CH₂)_r-, o -CH=CH-CH=CH-;

X se selecciona entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

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

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

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

*3'' indica 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 es un átomo de hidrógeno

R₁ se selecciona del grupo que comprende un alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, y bromo; alcoxilo(C₁-C₆), nitro y amino; preferentemente R₁ es -OCH₃;

R₂ es hidrógeno;

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

X es oxígeno o azufre;

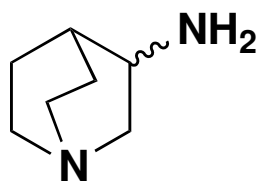
*3" es un átomo de carbono con configuración R o S en cualquiera de sus posibles combinaciones

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:

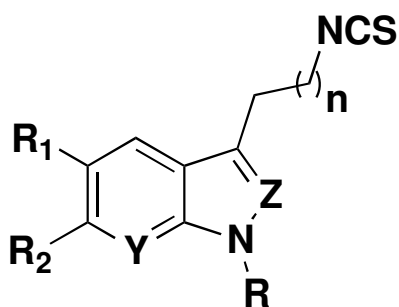
- *R*-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea
- (*S*)-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea
- (*R*)-1-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea
- (*S*)-1-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)tiourea
- (*R*)-1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea
- (*S*)-1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-yl)tiourea
- (*R*)-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (*S*)-1-(2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (*R*)-1-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-(quinuclidin-3-yl)urea
- (*S*)-1-(2-(5-cloro-1*H*-indol-3-yl)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (*R*)-1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea
- (*S*)-1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-3-(quinuclidin-3-il)urea

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según reivindicación 1 caracterizado por hacer reaccionar 3-aminoquinuclidina (II) con configuración *R* o *S*.

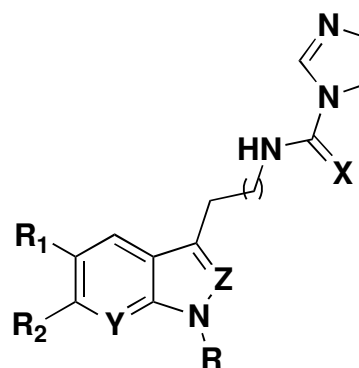


(II)

con el derivado correspondiente de 3-(2-isotiocianatoetil)-5-R-1*H*-indol (III) o *N*-(2-(5-R-1*H*-indol-3-il)etil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (IV):



(III)



(IV)

donde R, R₁, R₂, X, Y, Z y n tienen el significado ya indicado.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la reacción entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto determinado de fórmula (III) en presencia de una amina orgánica, en un disolvente seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfoxido y sus mezclas.
 6. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente adecuado.
 7. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en medicina.
 8. Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que mejoran con la administración de un agonista de receptores nicotínicos y/o un agente secuestrador de radicales libres.
 9. Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 9 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas.

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

5

11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 10 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 y la esclerosis múltiple.

10

12. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 7-10 caracterizado por que se administra en dosis diarias comprendidas entre 0,1 y 500 mg.

13. Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 12 caracterizado por que se administra en dosis diarias comprendidas entre 25 y 250 mg.

15

20