



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 129**

51 Int. Cl.:

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06831851 .8**

96 Fecha de presentación : **13.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1883451**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2008**

54

Título: **Compuestos indólicos sustituidos que tienen actividad inhibidora de NOS.**

30

Prioridad: **13.04.2005 US 670856 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2011

73

Titular/es: **NEURAXON Inc.**
2395 Speakman Drive Suite 1001
Mississauga, Ontario L5K 1B3, CA

72

Inventor/es: **Maddaford, Shawn;**
Ramnauth, Jailall;
Rakhit, Suman;
Patman, Joanne;
Renton, Paul y
Annedi, Subhash, C.

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 357 129 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos indólicos sustituidos que tienen actividad inhibidora de NOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos indólicos sustituidos que tienen actividad inhibidora de óxido nítrico sintasa (NOS), a composiciones farmacéuticas y diagnósticas que los contienen y a su uso médico, particularmente como compuestos para el tratamiento de apoplejía, lesión por reperfusión, trastornos neurodegenerativos, trauma de cabeza, daño neurológico asociado con el injerto de baipás de arterias coronarias (CABG), migraña con y sin aura, migraña con alodinia, cefalea crónica de tipo tensional (CTTH), dolor neuropático, dolor posterior a apoplejía y dolor crónico.

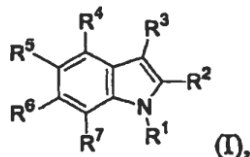
El óxido nítrico (NO) tiene diversos papeles en procesos tanto patológicos como normales, incluyendo la regulación de la presión sanguínea, en la neurotransmisión y en sistemas de defensa de macrófagos (Snyder et ál., Scientific American, mayo de 1992: 68). El NO es sintetizado por tres isoformas de óxido nítrico sintasa, una forma constitutiva en células endoteliales (eNOS), una forma constitutiva en células neuronales (nNOS) y una forma inducible encontrada en células macrófagos (iNOS). Estas enzimas son proteínas homodímeras que catalizan una oxidación de cinco electrones de L-arginina, dando NO y citrulina. El papel del NO producido por cada una de las isoformas de NOS es bastante único. La sobreestimulación o sobreexposición de isoformas de NOS individuales, especialmente nNOS e iNOS, representa un papel en varios trastornos, incluyendo choque séptico, artritis, diabetes, lesión por isquemia-reperfusión, dolor y diversas enfermedades neurodegenerativas (Kerwin, et ál., J. Med. Chem. 38:4343, 1995), mientras que la inhibición de la función de eNOS conduce a efectos no deseados tales como activación potenciada de glóbulos blancos y plaquetas, hipertensión y aterogénesis incrementada (Valance y Leiper, Nature Rev. Drug Disc.2002, 1, 939).

Los inhibidores de NOS tienen el potencial de ser usados como agentes terapéuticos en muchos trastornos. Sin embargo, la conservación de la función de óxido nítrico sintasa fisiológicamente importante sugiere lo conveniente del desarrollo de inhibidores selectivos para la isoforma que inhiban preferentemente nNOS sobre eNOS.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado que ciertos compuestos indólicos sustituidos con amidina en 5 y 6 son inhibidores de óxido nítrico sintasa (NOS), y son particularmente inhibitorios para la isoforma nNOS.

La invención presenta un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada uno de R² y R³ es, independientemente, H, Hal, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo puenteado C₂₋₉ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-heterociclilo puenteado opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; y en el que dicho profármaco del compuesto de fórmula (1) es un éster fenílico, éster alifático (C₈₋₂₄), éster aciloximetílico, carbamato o un éster de aminoácido; cada uno de R⁴ y R⁷ es, independientemente, H, F, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; R⁵ es H, R^{5A}C(NH)NH(CH₂)_{r5} o R^{5B}NHC(S)NH(CH₂)_{r5}, en donde r₅ es un número entero de 0 a 2, R^{5A} es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tioalc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; R^{5B} es tioalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tioalc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, en donde tioalcoxi representa un grupo alquilo ligado al grupo molecular parental a través de un enlace sulfuro, en donde tioalc-heterociclilo representa un grupo tioalcoxi sustituido con un grupo heterociclilo; y R⁶ es H o R^{6A}C(NA)NH(CH₂)_{r6} o R^{6B}NHC(S)NH(CH₂)_{r6}, en donde r₆ es un número entero de 0 a 2, R^{6A} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tioalc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; R^{6B} es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente

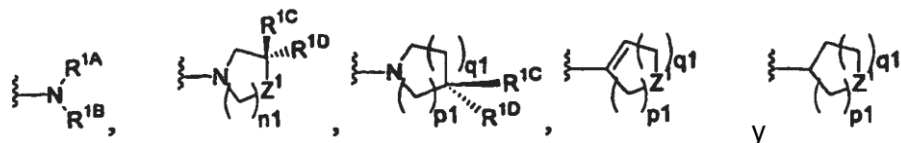
sustituido, tioalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tioalc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, ariloilo opcionalmente sustituido o tioalc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, en donde uno, pero no ambos, de R⁵ y R⁶ es H.

En ciertas realizaciones, R¹ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada uno de R² y R³ es, independientemente, H, Hal, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada uno de R⁴ y R⁷ es, independientemente, H, F, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; R⁵ es H o R^{5A}C(NH)(CH₂)_{r5}, en donde r5 es un número entero de 0 a 2, R^{5A} es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tioalc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; y R⁶ es H o R^{6A}C(NH)(CH₂)_{r6}, en donde r6 es un número entero de 0 a 2, R^{6A} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, tioalc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^{5A} es tiometoxi, tioetoxi, tio-n-propiloxi, tio-i-propiloxi, tio-n-butiloxi, tio-ibutiloxi, tio-t-butiloxi, fenilo, bencilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-isoxazol, 3-isoxazol, 4-isoxazol, 2-isotiazol, 3-isotiazol y 4-isotiazol.

En una realización, R^{6A} es metilo, fluorometilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, tiometoxi, tioetoxi, tio-n-propiloxi, tio-i-propiloxi, tio-n-butiloxi, tio-i-butiloxi, tio-t-butiloxi, fenilo, bencilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-isoxazol, 3-isoxazol, 4-isoxazol, 2-isotiazol, 3-isotiazol y 4-isotiazol.

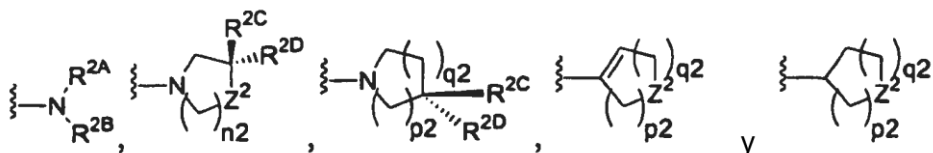
En ciertas realizaciones, uno o más de R¹, R² y R³ no es H. En una realización, R¹ es (CH₂)_{m1}X¹, en donde X¹ se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

cada uno de R^{1A} y R^{1B} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada uno de R^{1C} y R^{1D} es, independientemente, H, OH, CO₂R^{1E} o NR^{1F}R^{1G}, en donde cada uno de R^{1E}, R^{1F} y R^{1G} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{1C} y R^{1D} junto con el carbono al que están unidos son C=O; Z¹ es NR^{1H}, NC(O)R^{1H}, NC(O)OR^{1H}, NC(O)NHR^{1H}, NC(S)R^{1H}, NC(S)NHR^{1H}, NS(O)₂R^{1H}, O, S, S(O) o S(O)₂, en donde R^{1H} es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; m1 es un número entero de 2 a 6; n1 es un número entero de 1 a 4; p1 es un número entero de 0 a 2; y q1 es un número entero de 0 a 5.

En una realización adicional, R² es (CH₂)_{m2}X², en donde X² se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

cada uno de R^{2A} y R^{2B} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido; cada uno de R^{2C} y R^{2D} es, independientemente, H, OH, CO₂R^{2E} o NR^{2F}R^{2G}, en donde cada uno de R^{2E}, R^{2F} y R^{2G} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo

opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{2C} y R^{2D} junto con el carbono al que están unidos son C=O;

Z² es NR^{2H}, NC(O)R^{2H}, NC(O)OR^{2H}, NC(O)NHR^{2H}, NC(S)R^{2H}, NC(S)NHR^{2H}, NS(O)₂R^{2H}, O, S, S(O) o S(O)₂, en donde R^{2H} es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido;

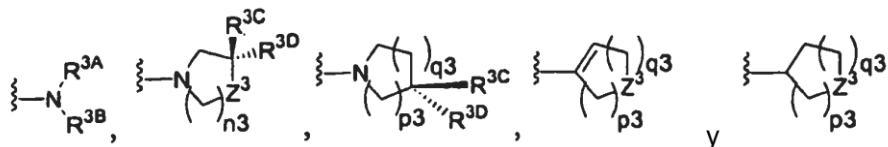
m2 es un número entero de 0 a 6;

n2 es un número entero de 1 a 4;

p2 es un número entero de 0 a 2; y

q2 es un número entero de 0 a 5.

En otra realización, R³ es (CH₂)_{m3}X³, en donde X³ se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

cada uno de R^{3A} y R^{3B} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO₂R^{3E}, o NR^{3F}R^{3G}, en donde cada uno de R^{3E}, R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son C=O;

Z³ es NR^{3H}, NC(O)R^{3H}, NC(O)OR^{3H}, NC(O)NHR^{3H}, NC(S)R^{3H}, NC(S)NHR^{3H}, NS(O)₂R^{3H}, O, S, S(O) o S(O)₂, en donde R^{3H} es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido;

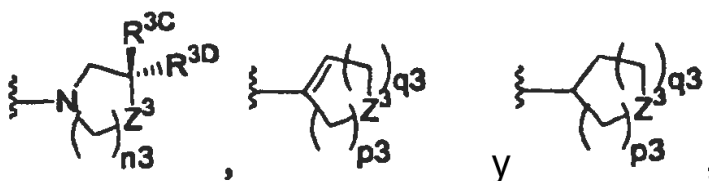
m3 es un número entero de 0 a 6;

n3 es un número entero de 1 a 4;

p3 es un número entero de 0 a 2; y

q3 es un número entero de 0 a 5.

En otra realización, R¹ es (CH₂)_{m3}X¹ en donde X¹ se selecciona del grupo que consiste en:

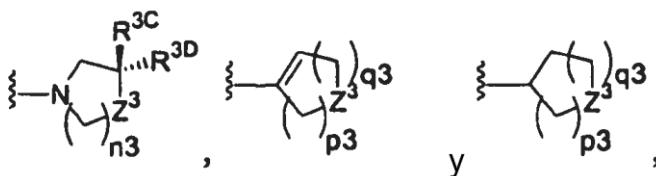


en donde

cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO₂R^{3E} o NR^{3F}R^{3G}, en donde cada uno de R^{3E}, R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido;

- opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son C=O; Z³ es NC(NH)R^{3H}, en donde R^{3H} es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 5 m3 es un número entero de 0 a 6; n3 es un número entero de 1 a 4; p3 es un número entero de 0 a 2; y q3 es un número entero de 0 a 5.

En una realización adicional, R² es (CH₂)_{m3}X², en donde X² se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

- 10 cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO₂R^{3E} o NR^{3F}R^{3G}, en donde cada uno de R^{3E}, R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son C=O;

- 15 Z³ es NC(NH)R^{3H}, en donde R^{3H} es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido;

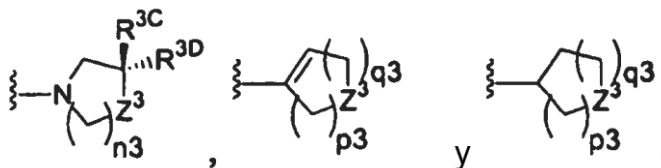
m3 es un número entero de 0 a 6;

n3 es un número entero de 1 a 4;

p3 es un número entero de 0 a 2; y

- 20 q3 es un número entero de 0 a 5.

En otra realización, R³ es (CH₂)_{m3}X³, en donde X³ se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

- 25 cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO₂R^{3E} o NR^{3F}R^{3G}, en donde cada uno de R^{3E}, R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son C=O;

- 30 Z³ es NC(NH)R^{3H}, en donde R^{3H} es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alc(C₁₋₄)-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂₋₉, o alc(C₁₋₄)-heterociclilo opcionalmente sustituido;

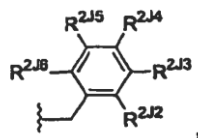
m3 es un número entero de 0 a 6;

n3 es un número entero de 1 a 4;

p3 es un número entero de 0 a 2; y

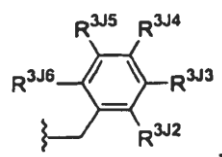
q3 es un número entero de 0 a 5.

En una realización, R^2 es



5 en donde cada uno de R^{2J2} , R^{2J3} , R^{2J4} , R^{2J5} y R^{2J6} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ; OH; alcoxi C_{1-6} ; SH; tioalcoxi C_{1-6} ; Halo; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $NR^{2Ja}R^{2Jb}$, donde cada uno de R^{2Ja} y R^{2Jb} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $C(O)R^{2Jc}$, donde R^{2Jc} es H o alquilo C_{1-6} ; CO_2R^{2Jd} , donde R^{2Jd} es H o alquilo C_{1-6} ; tetrazolilo; $C(O)NR^{2Je}R^{2Jf}$, donde cada uno de R^{2Je} y R^{2Jf} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $OC(O)R^{2Jg}$, donde R^{2Jg} es alquilo C_{1-6} ; $NHC(O)R^{2Jh}$, donde R^{2Jh} es H o alquilo C_{1-6} ; SO_3H ; $S(O)_2NR^{2Ji}R^{2Jj}$, donde cada uno de R^{2Ji} y R^{2Jj} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $S(O)R^{2Jk}$, donde R^{2Jk} es alquilo C_{1-6} ; y $S(O)_2R^{2Jl}$, donde R^{2Jl} es alquilo C_{1-6} .

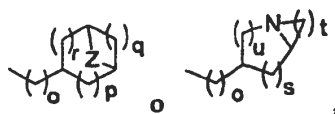
En una realización, R^3 es



10 en donde uno de R^{3J2} , R^{3J3} , R^{3J4} , R^{3J5} y R^{3J6} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ; OH; alcoxi C_{1-6} ; SH; tioalcoxi C_{1-6} ; Halo; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $NR^{3Ja}R^{3Jb}$, donde cada uno de R^{3Ja} y R^{3Jb} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $C(O)R^{3Jc}$, donde R^{3Jc} es H o alquilo C_{1-6} ; CO_2R^{3Jd} , donde R^{3Jd} es H o alquilo C_{1-6} ; tetrazolilo; $C(O)NR^{3Je}R^{3Jf}$, donde cada uno de R^{3Je} y R^{3Jf} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $OC(O)R^{3Jg}$, donde R^{3Jg} es alquilo C_{1-6} ; $NHC(O)R^{3Jh}$, donde R^{3Jh} es H o alquilo C_{1-6} ; SO_3H ; $S(O)_2NR^{3Ji}R^{3Jj}$, donde cada uno de R^{3Ji} y R^{3Jj} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $S(O)R^{3Jk}$, donde R^{3Jk} es alquilo C_{1-6} ; y $S(O)_2R^{3Jl}$, donde R^{3Jl} es alquilo C_{1-6} .

20 En una realización adicional de la presente invención, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en: N-(1H-indol-5-il)-tiofeno-2-carboxamidina; N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-[1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-(1-fenetil-1H-indol-6-il)-tiofeno-2-carboxamidina; N-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-(1-[2-[2-(4-bromo-fenil)-etilamino]-etil]-1H-indol-6-il)-tiofeno-2-carboxamidina; (+)-N-[1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; (-)-N-[1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-[1-(1-metilazepan-4-il)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; y N-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina.

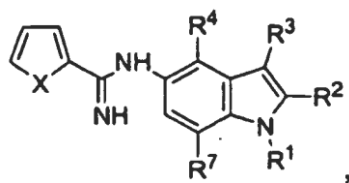
25 En una realización R^1 o R^3 es



30 en donde Z es NR^x , R^x es metilo, o es un número entero de 0-3, p es un número entero de 1 a 2, q es un número entero de 0 a 2, r es un número entero de 0 a 1, s es un número entero de 1 a 3, u es un número entero de 0 a 1, y t es un número entero de 5 a 7, y en donde dicho sustituyente R^1 o R^3 incluye de 0 a 6 dobles enlaces carbono-carbono o 0 o 1 dobles enlaces carbono-nitrógeno.

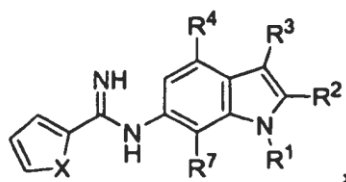
35 En una realización, un compuesto de la invención inhibe selectivamente óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) sobre óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) u óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). En una realización, el compuesto de la invención inhibe selectivamente nNOS tanto sobre eNOS como sobre iNOS. Preferiblemente, el valor de IC_{50} o K_i observado para el compuesto cuando se prueba es al menos 2 veces inferior en el ensayo de nNOS que en los ensayos de eNOS y/o iNOS. Más preferiblemente, el valor de IC_{50} o K_i es al menos 5 veces inferior. Lo más preferiblemente, el valor de IC_{50} o K_i es 20, o incluso 50 veces inferior. En una realización, el valor de IC_{50} o K_i es entre 2 veces y 50 veces inferior.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula:



en la que X es O o S.

En otra realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula:

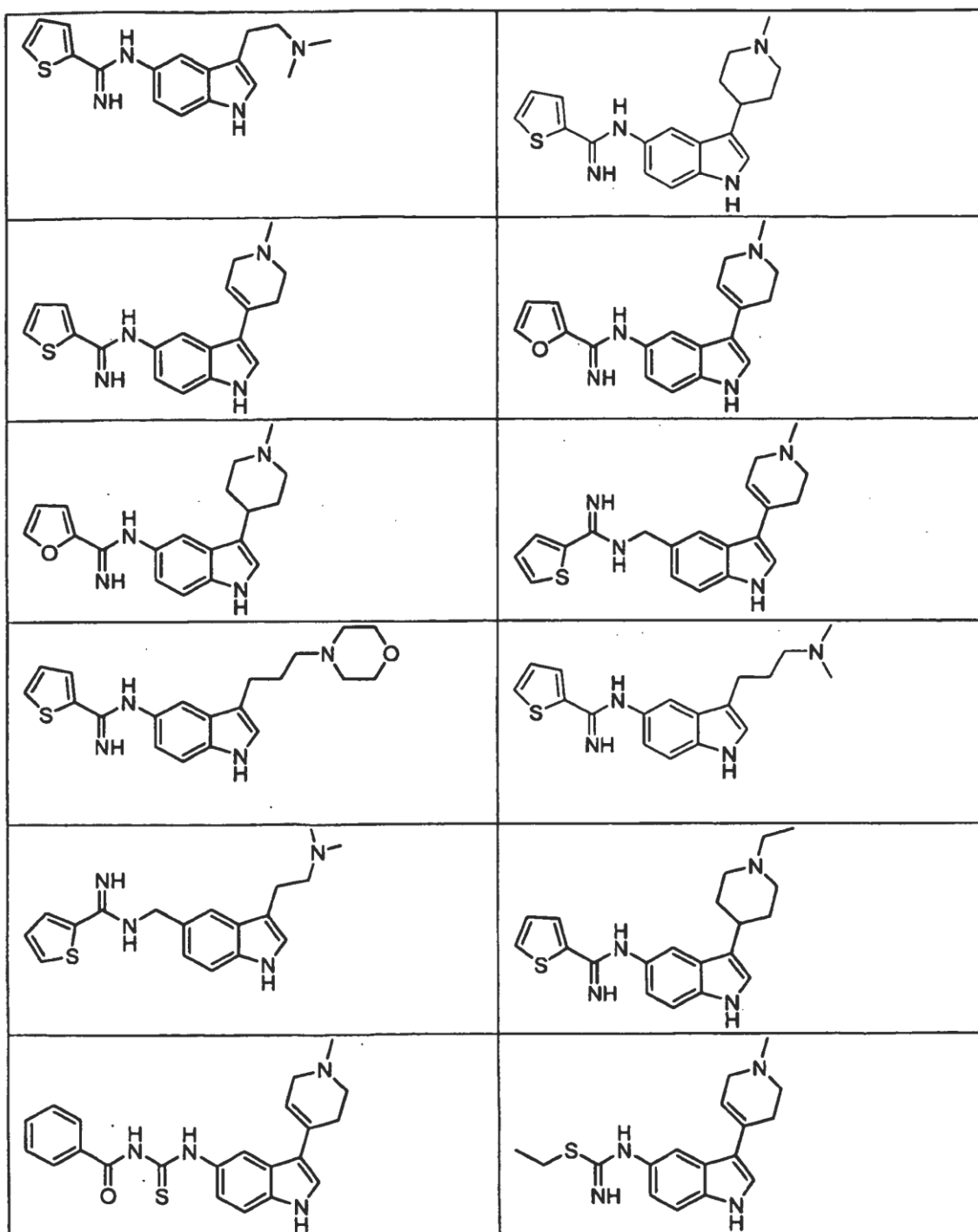


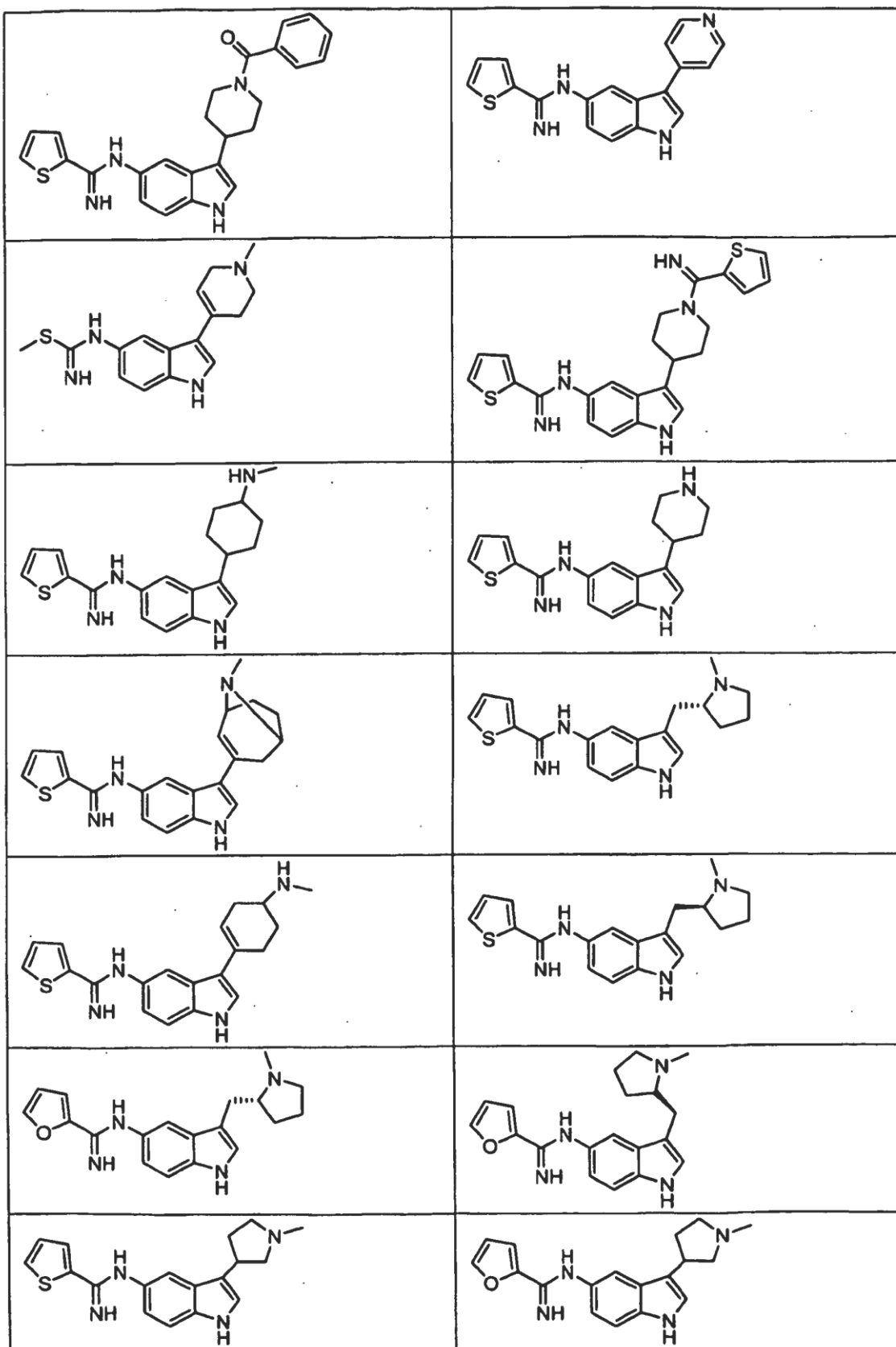
5 en la que X es O o S.

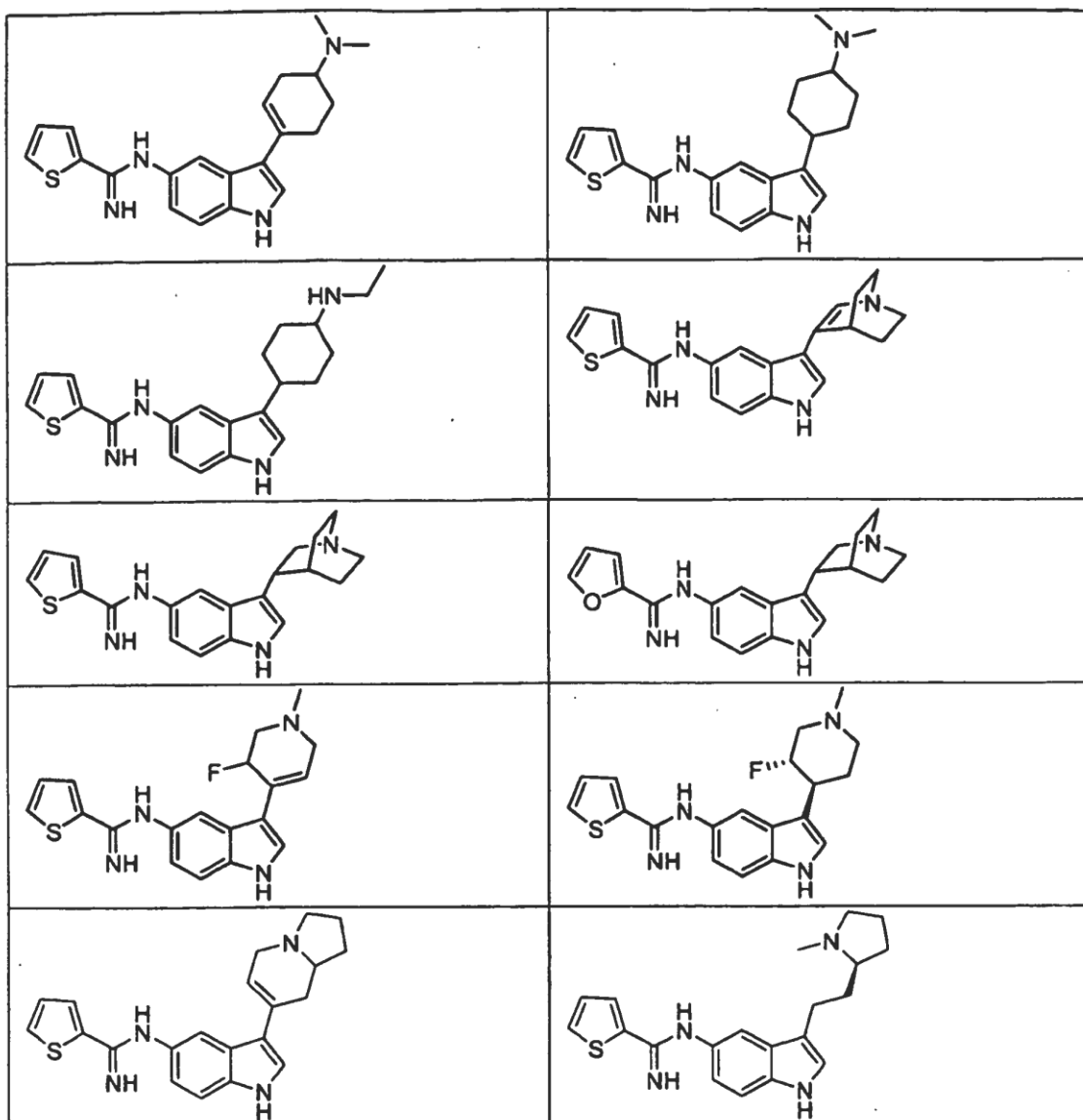
En otro ejemplo de la invención, compuestos de fórmula I en la que R^5 es $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ o $R^{5A}NHC(S)NH(CH_2)_{r5}$, R^6 , R^2 y R^1 son H y R^3 es $(CH_2)_{m3}X^1$ también se unen a los receptores de serotonina $5HT_{1D/1B}$. Preferiblemente, el valor de IC_{50} o K_i está entre 10 y 0,001 micromolar. Más preferiblemente, la IC_{50} o K_i es menor de 1 micromolar. Lo más preferiblemente, la IC_{50} o K_i es menor de 0,1.

10 Compuestos ejemplares específicos se describen en la presente memoria.

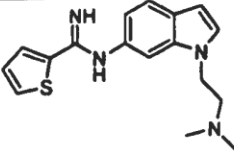
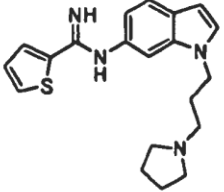
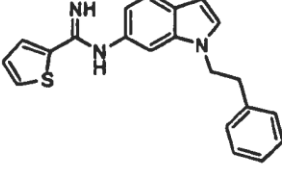
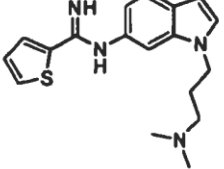
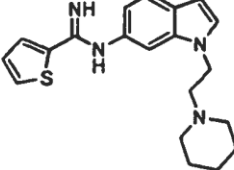
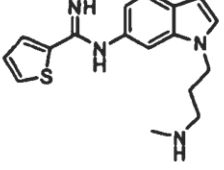
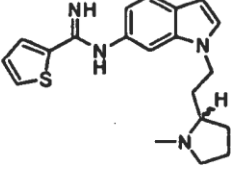
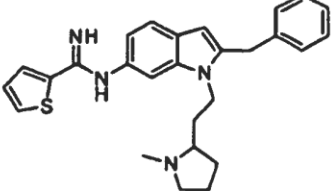
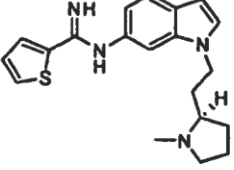
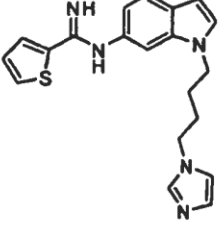
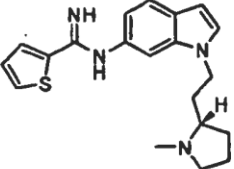
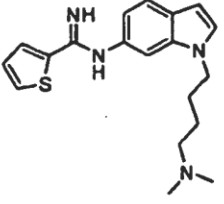
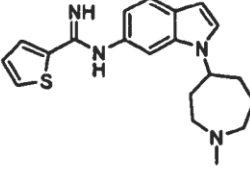
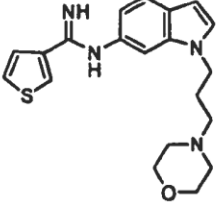
En una realización, el compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:

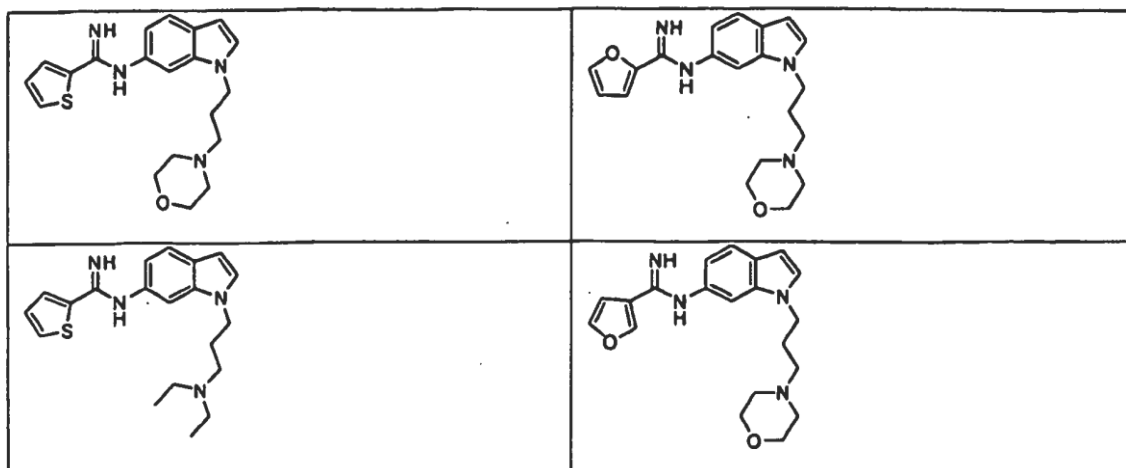






En otra realización, el compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:



La invención presenta además composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención presenta un medicamento que contiene una cantidad eficaz del compuesto de la invención para tratar una afección en un mamífero, en particular un ser humano, provocada por la acción de óxido nítrico sintasa (NOS). Ejemplos de afecciones que pueden prevenirse o tratarse incluyen cefalea migrañosa (con o sin aura), cefalea crónica de tipo tensional (CTTH), migraña con alodinia, dolor neuropático, dolor posterior a apoplejía, cefalea crónica, dolor crónico, lesión aguda de la médula espinal, neuropatía diabética, neuralgia trigeminal, nefropatía diabética, una enfermedad inflamatoria, apoplejía, lesión por reperfusión, trauma de cabeza, choque cardiogénico, daño neurológico asociado a CABG, HCA, demencia asociada al sida, neurotoxicidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ALS, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, neurotoxicidad asociada a metanfetamina, adicción a drogas, tolerancia, dependencia, hiperalgesia o abstinencia inducidas por morfina/opiáceos, tolerancia, dependencia o abstinencia a etanol, epilepsia, ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, y psicosis. Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar apoplejía, lesión por reperfusión, neurodegeneración, trauma de cabeza, daño neurológico asociado a CABG, cefalea migrañosa (con o sin aura), migraña con alodinia, cefalea crónica de tipo tensional, dolor neuropático, dolor posterior a apoplejía, hiperalgesia inducida por opiáceos o dolor crónico. En particular, los compuestos indólicos sustituidos en 3,5 son útiles para tratar la migraña, con o sin aura, y la CTTH.

Un compuesto de la invención también puede usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes para la prevención o el tratamiento de una de las afecciones mencionadas anteriormente. Ejemplos de clases de agentes terapéuticos y algunos ejemplos específicos que son útiles en combinación con un compuesto de la invención se listan en la Tabla 1.

En una realización, el medicamento comprende además un opiáceo, en particular cuando dicho opiáceo es alfentanilo, butorfanol, buprenorfina, dextromoramide, dezocina, dextropropoxifeno, codeína, dihidrocodeína, difenoxilato, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, ketobemidona, loperamida, levorfanol, levometadona, meperidina, meptazinol, metadona, morfina, 6-glucurónido de morfina, nalbufina, naloxona, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, propoxifeno, remifentanilo, sulfentanilo, tilidina o tramadol.

En otra realización, el medicamento comprende además un antidepresivo.

En particular, el antidepresivo es (a) un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina; (b) un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de norepinefrina es amitriptilina, desmetilamitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina; adinazolam, óxido de amitriptilina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, amineptina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepin, fluacizina, ipindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, norclolipramina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizepina, quinupramina, reboxetina o tianeptina; (c) un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina/norepinefrina selectivo, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de noradrenalina/norepinefrina selectivo es atomoxetina, bupropiona, reboxetina o tomoxetina; (d) un inhibidor de la reabsorción de serotonina/norepinefrina doble, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de serotonina/norepinefrina doble es duloxetina, milnaciprano, mirtazapina, nefazodona o venlafaxina; (e) un inhibidor de monoamina oxidasa, en particular cuando dicho inhibidor de monoamina oxidasa es amiflamin, iproniazida, isocarboxazida, M-3-PPC (Draxis), moclobemida, pargilina,

fenelzina, tranilcipromina o vanoxerina; (f) un inhibidor de monoamina oxidasa reversible tipo A, en particular cuando dicho inhibidor de monoamina oxidasa reversible tipo A es bazineprina, befloxatona, brofaromina, cimoxatona o clorgilina; (g) un triciclo, en particular cuando dicho triciclo es amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina o trimipramina; (h) adinazolam, alaproclato, amineptina, combinación de amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazineprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinilo, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepinina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, flutraceno, idazoxano, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprotitina, litio, litoxetina; lofepramina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, montirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflozano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tifulcarbina, trazodona, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viloxazina, vicualina, zimelidina u orzometrapina.

En otra realización, el medicamento comprende además un antiepiléptico, en particular cuando dicho antiepiléptico es carbamazepina, flupirtina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, feniloína, retigabina, topiramato o valproato.

En una realización adicional, el medicamento comprende además un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), en particular cuando dicho NSAID es acemetacina, aspirina, celecoxib, deracoxib, diclofenac, diflunisal, etenzamida, etofenamato, etoricoxib, fenoprofeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, lonazolac, lornoxicam, ibuprofeno, indometacina, isoxicam, kebusona, ketoprofeno, ketorolac, naproxeno, nabumetona, ácido niflúmico, sulindac, tolmetina, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, parecoxib, fenidina, fenilbutazona, piroxicam, propacetamol, propifenazona, rofecoxib, salicilamida, suprofen, ácido tiaprofénico, tenoxicam, valdecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluoro-bencenosulfonamida, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona o 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona.

Oros agentes útiles en combinación con un compuesto de la invención incluyen antiarrítmicos; antagonistas de canales del calcio tipo L sensibles a DHP; antagonistas de canales del calcio tipo N sensibles a omega-conotoxina (ziconotida); antagonistas de canales del calcio tipo P/Q; antagonistas de adenosina quinasa; agonistas del receptor de adenosina A₁; antagonistas del receptor de adenosina A_{2a}; agonistas del receptor de adenosina A₃; inhibidores de adenosina desaminasa; inhibidores del transporte de nucleósidos de adenosina; agonistas del receptor VR1^{de} vainilloide; antagonistas de sustancia P/NK1; agonistas de CB1/CB2 de cannabinoide; antagonistas de GABA-B; antagonistas de AMPA y cainato, antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico; agonistas del receptor alfa-2-adrenérgico; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR); antagonistas de colecistoquinina B; bloqueadores de canales del sodio; un agente de apertura de canales de potasio KATP, canales de potasio Kv1.4, canales de potasio activados por Ca²⁺, canales de potasio SK, canales de potasio BK, canales de potasio IK o canales de potasio KCNQ2/3 (p. ej. retigabina); agonistas de 5HT_{1A}; antagonistas de M3 muscarínico, agonistas de M1, agonistas/antagonistas parciales de M2/M3; y antioxidantes.

De acuerdo con esto, en una realización, el medicamento comprende además un antiarrítmico, un antagonista de GABA-B o un agonista de receptor alfa-2-adrenérgico.

En una realización, el medicamento comprende además un agonista de serotonina 5HT_{1B/1D}, en particular cuando dicho agonista de serotonina 5HT_{1B/1D} es eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano.

En otra realización, el medicamento comprende además un antagonista de N-metil-D-aspartato, en particular cuando dicho antagonista de N-metil-D-aspartato es amantadina; aptiganel; besonprodilo; budipina; conantoquina G; delucemina; dexanabinol; dextrometorfano; dextropropoxifeno; felbamato; fluorofelbamato; gaciclidina; glicina; ipenoxazona; kaitocefalina; ketamina; ketobemidona; lanicemina; licostinel; midafotel; memantina; D-metadona; D-morfina; milnaciprano; neramexano; orfenadrina; remacemida; sulfazocina; FPL-12.495 (metabolito de racemida); topiramato; ácido (αR)-α-amino-5-cloro-1-(fosfonometil)-1H-benzimidazol-2-propanoico; ácido 1-aminociclopentanocarboxílico; ácido [5-(aminometil)-2-[[[(5S)-9-cloro-2,3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-1H,5H-pirido[1,2,3-de]quinoxalin-5-il]acetil]amino]fenoxi]-acético; ácido α-amino-2-(2-fosfonoetil)-ciclohexanopropanoico; ácido α-amino-4-(fosfonometil)-bencenoacético; ácido (3E)-2-amino-4-(fosfonometil)-3-heptenoico; ácido 3-[(1E)-2-carboxi-2-feniletetil]-4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico; sal de 5-óxido de 8-cloro-2,3-dihidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,4-diona con 2-hidroxi-N,N,N-trimetil-etanaminio; N'-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-(metiltio)fenil]-guanidina; N'-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-[(R)-metilsulfonil]fenil]-guanidina; ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-9-metil-2,3-dioxo-1H-indeno[1,2-b]pirazin-9-acético; ácido 7-clorotioquinureico; ácido (3S,4aR,6S,8aR)-decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolincarboxílico; (-)-6,7-dicloro-1,4-dihidro-5-[3-(metoximetil)-5-(3-piridinil)-4-H-1,2,4-triazol-4-il]-2,3-quinoxalinadiona; ácido 4,6-dicloro-3-[(E)-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-metil]-1H-indol-2-carboxílico; ácido (2R,4S)-rel-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-[[[fenilamino]carbonil]amino]-2-quinolincarboxílico; (3R,4S)-rel-3,4-dihidro-3-[4-hidroxi-4-(fenilmetil)-1-piperidinil]-2H-1-benzopirano-4,7-diol; 2-[[[2,3-dihidro-1H-inden-2-il]amino]-acetamida; 1,4-dihidro-6-metil-5-[(metilamino)-metil]-7-nitro-2,3-quinoxalinadiona; ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo-[5.2.0]non-

1(7)-en-2-il)etil]-fosfónico; (2*R*,6*S*)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-3-[(2*S*)-2-metoxipropil]-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocin-9-ol; ácido 2-hidroxi-5-[[pentafluorofenil]metil]amino]-benzoico; 1-[2-(4-hidroxi-fenoxi)etil]-4-[(4-metilfenil)metil]-4-piperidinol; 1-[4-(1*H*-imidazol-4-il)-3-butilil]-4-(fenilmetil)-piperidina; 2-metil-6-(feniletinil)-piridina; 3-(fosfonometil)-L-fenilalanina o 3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-N-fenil-1*H*,5*H*-pirido[1,2,3-*de*]quinoxalin-5-acetamida.

- 5 En una realización, el medicamento comprende además un antagonista de colecistoquinina B o un antagonista de sustancia P.

En una realización adicional, el medicamento comprende además un compuesto antiinflamatorio, en particular cuando dicho compuesto antiinflamatorio es aspirina, celecoxib, cortisona, deracoxib, diflunisal, etoricoxib, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, prednisolona, sulindac, tolmetina, piroxicam, ácido mefenámico, meloxicam, fenilbutazona, rofecoxib, suprofeno, valdecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3(2*H*)-piridazinona o 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-ciclopenten-1-ona.

En otra realización, el medicamento comprende además un antagonista de canales de calcio tipo L sensible a DHP, un antagonista de canales del calcio tipo N sensible a omega-conotoxina, un antagonista de canales del calcio tipo P/Q, un antagonista de adenosina quinasa, un agonista del receptor de adenosina A₁, un antagonista del receptor de adenosina A_{2a}, un agonista del receptor de adenosina A₃, un inhibidor de adenosina desaminasa, un inhibidor del transporte de nucleósidos de adenosina, un agonista del receptor VR1 de vainilloide, un agonista de CB1/CB2 de cannabinoide, un antagonista del receptor de AMPA, un antagonista del receptor de cainato, un bloqueador de canales del sodio, un agonista del receptor de acetilcolina nicotínico, un agente de apertura de canales de potasio KATP, un agente de apertura de canales de potasio Kv1.4, un agente de apertura de canales de potasio activado por Ca²⁺, un agente de apertura de canales de potasio SK, un agente de apertura de canales de potasio BK, un agente de apertura de canales de potasio IK, un agente de apertura de canales de potasio KCNQ2/3, un antagonista de M3 muscarínico, un agonista de M1 muscarínico, un agonista/antagonista parcial de M2/M3 muscarínico, o un antioxidante.

Tabla 1. Agentes terapéuticos útiles en combinación con compuestos de la invención

Clase	Ejemplos
Opiáceo	alfentanilo, butorfanol, buprenorfina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, dihidrocodeína, difenoxilato, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, ketobemidona, levorfanol, levometadona, metadona, meptazinol, morfina, 6-glucurónido de morfina, nalbufina, naloxona, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, remifentanilo, sulfentanilo, tilidina o tramadol
Antidepresivo (inhibidor de la reabsorción de serotonina)	citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina
Antidepresivo (inhibidor de la reabsorción de norepinefrina)	amitriptilina, desmetilamitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina; adinazolam, óxido de amitriptilina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, amineptina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepine, fluacizina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, norclolipramina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizepine, quinupramina, reboxetina o tianeptina
Antidepresivo (inhibidor de la reabsorción de noradrenalina/norepinefrina)	atomoxetina, bupropiona, reboxetina o tomoxetina
Antidepresivo (inhibidor de la reabsorción de serotonina/norepinefrina doble)	duloxetina, milnaciprano, mirtazapina, nefazodona o venlafaxina

(continuación)

Antidepresivo (inhibidor de monoamina oxidasa)	amiflamina, iproniazida, isocarboxazida, M-3-PPC (Draxis), moclobemida, pargilina, fenelzina, tranilcipromina o vanoxerina
Antidepresivo (inhibidor de monoamina oxidasa tipo A)	bazinaprina, befloxatona, brofaromina, cimoxatona o clorgilina
Antidepresivo (tricíclico)	amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina o trimipramina
Antidepresivo (otros)	adinazolam, alaproclato, amineptina, combinación de amitriptilina/ clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinilo, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotraceno, idazoxano, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprottilina, litio, litoxetina; lofepramina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, montirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflorano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tifulcarbina, trazodona, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viloxazina, vicualina, zimelidina o zometapina
Antiepiléptico	carbamazepina, flupirtina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, feniloína, retigabina, topiramato o valproato
Fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID)	acemetacina, aspirina, celecoxib, deracoxib, diclofenac, diflunisal, etenzamida, etofenamato, etoricoxib, fenoprofeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, lonazolac, lornoxicam, ibuprofeno, indometacina, isoxicam, kebuzona, ketoprofeno, ketorolac, naproxeno, nabumetona, ácido niflúmico, sulindac, tolmetina, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, parecoxib, fenidina, fenilbutazona, piroxicam, propacetamol, propifenazona, rofecoxib, salicilamida, suprofeno, ácido tiaprofénico, tenoxicam, valdecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona o 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona).
Agonista de 5HT _{1B/1D}	eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano

(continuación)

Compuestos antiinflamatorios	aspirina, celecoxib, cortisona, deracoxib, diflunisal, etoricoxib, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, prednisolona, sulindac, tolmetina, piroxicam, ácido mefenámico, meloxicam, fenilbutazona, rofecoxib, suprofeno, valdecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona o 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona
Antagonista de N-metil-D-aspartato	amantadina; aptiganel; besonprodilo; budipina; conantoquina G; delucemina; dexanabinol; dextrometorfano; dextropropoxifeno; felbamato; fluorofelbamato; gaciclidina; glicina; ipenoxazona; kaitocefalina; ketamina; ketobemidona; lanicemina; licostinel; midafotel; memantina; D-metadona; D-morfina; milnaciprano; neramexano; orfenadrina; remacemida; sulfazocina; FPL-12,495 (metabolito de racemida); topiramato; ácido (α R)- α -amino-5-cloro-1-(fosfonometil)-1H-benzimidazol-2-propanoico; ácido 1-aminociclopentanocarboxílico; ácido [5-(aminometil)-2-[[[(5S)-9-cloro-2,3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-1H,5H-pirido[1,2,3-de]quinoxalin-5-il]acetil]amino]fenoxi]-acético; ácido α -amino-2-(2-fosfonoetil)-ciclohexanopropanoico; ácido α -amino-4-(fosfonometil)-bencenoacético; ácido (3E)-2-amino-4-(fosfonometil)-3-heptenoico; ácido 3-[(1E)-2-carboxi-2-feniletetil]-4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico; sal de óxido de 8-cloro-2,3-dihidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,4-diona con 2-hidroxi-N,N,N-trimetiletanaminio; N'-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-(metiltio)fenil]-guanidina; N'-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-[(R)-metilsulfonil]fenil]-guanidina; ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-9-metil-2,3-dioxo-1H-indeno[1,2-b]pirazin-9-acético; ácido 7-clorotioquinurénico; ácido (3S,4aR,6S,8aR)-decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolincarboxílico; (-)-6,7-dicloro-1,4-dihidro-5-[3-(metoximetil)-5-(3-piridinil)-4-H-1,2,4-triazol-4-il]-2,3-quinoxalinodiona; ácido 4,6-dicloro-3-[(E)-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)metil]-1H-indol-2-carboxílico; ácido (2R, 4S)-rel-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-[[[(fenilamino)carbonil]amino]-2-quinolincarboxílico; (3R,4S)-rel-3,4-dihidro-3-[4-hidroxi-4-(fenilmetil)-1-piperidinil]-2H-1-benzopirano-4,7-diol; 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il) amino]-acetamida; 1,4-dihidro-6-metil-5-[(metilamino)metil]-7-nitro-2,3-quinoxalinodiona; ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]-fosfónico; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-3-[(2S)-2-metoxipropil]-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocin-9-ol; ácido 2-hidroxi-5-[[[pentafluorofenil]metil]amino]-benzoico; 1-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-4-[(4-metilfenil)metil]-4-piperidinol; 1-[4-(1H-imidazol-4-il)-3-butilil]-4-(fenilmetil)-piperidina; 2-metil-6-(feniletetil)-piridina; 3-(fosfonometil)-L-fenilalanina o 3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-N-fenil-1H, 5H-pirido[1,2,3-de]quinoxalin-5-acetamida

Pueden existir centros asimétricos o quirales en cualquiera de los compuestos de la presente invención. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se preparan sintéticamente desde materiales de partida que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas de compuestos enantiómeros seguida por resolución bien conocida para los expertos normales en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) ligación de una mezcla racémica de enantiómeros, denominada (+/-), a un adyuvante quiral, separación de los diastereoisómeros resultantes mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del adyuvante o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas

quirales. Los enantiómeros se indican en la presente memoria mediante los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Alternativamente, los enantiómeros se indican como (+) o (-) dependiendo de si una solución del enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj, respectivamente.

- 5 También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. La presente invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono e indica tales isómeros como de la configuración Z o E, donde el término “Z” representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono y el término “E” representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono. También se sabe que, para
10 estructuras en las que son posibles formas tautómeras, la descripción de una forma tautómera es equivalente a la descripción de ambas, a no ser que se especifique otra cosa. Por ejemplo, estructuras de amidina de la fórmula $-C(=NR^Q)NHR^T$ y $-C(NHR^Q)=NR^T$, donde R^T y R^Q son diferentes, son estructuras tautómeras equivalentes y la descripción de una incluye inherentemente la otra.

- 15 Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la invención pueden seleccionarse por un experto normal en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la especialidad, así como los métodos indicados posteriormente, desde materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está él mismo sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en carbonos diferentes, con tal de que resulte una estructura estable.

- 20 Otras características y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

Definiciones

- 25 Los términos “acilo” o “alcanoílo”, según se usan de manera intercambiable en la presente memoria, representan un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, o hidrógeno ligado al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define en la presente memoria, y está ejemplificado por formilo, acetilo, propionilo, butanoílo y similares. Ejemplos de grupos acilo no sustituidos incluyen los de 2 a 7 carbonos.

- 30 Los términos “alc(C_{x-y})-arilo” o “alquilen(C_{x-y})-arilo”, según se usan en la presente memoria, representan un sustituyente químico de fórmula -RR', donde R es un grupo alquilen de x a y carbonos y R' es un grupo arilo según se define en otra parte en la presente memoria. De forma similar, por los términos “alc(C_{x-y})-heteroarilo” o “alquilen(C_{x-y})-heteroarilo” se entiende un sustituyente químico de fórmula -RR”, donde R es un grupo alquilen de x a y carbonos y R” es un grupo heteroarilo según se define en otra parte en la presente memoria. Otros grupos precedidos por el prefijo “alc-” o “alquilen-” se definen del mismo modo. Grupos alcarilo no sustituidos ejemplares son de 7 a 16 carbonos.

- 35 El término “alc-cicloalquilo” representa un grupo cicloalquilo ligado al grupo molecular parental a través de un grupo alquilen.

El término “alqueno”, según se usa en la presente memoria, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de, a no ser que se especifique otra cosa, 2 a 6 carbonos que contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y se ejemplifica mediante etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

- 40 El término “alc-heterociclilo” representa un grupo heterocíclico ligado al grupo molecular parental a través de un grupo alquilen. Grupos alc-heterociclilo no sustituidos ejemplares son de 3 a 14 carbonos.

El término “alcoxi” representa un sustituyente químico de fórmula -OR, donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 carbonos, a no ser que se especifique otra cosa.

- 45 El término “alcoxialquilo” representa un grupo alquilo que está sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo no sustituidos ejemplares incluyen entre 2 y 12 carbonos.

- Los términos “alquilo” y el prefijo “alc-”, según se usan en la presente memoria, incluyen grupos saturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 6 carbonos, a no ser que se especifique otra cosa. Los grupos alquilo son ejemplificados por metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, sec-, iso- y terc-butilo, neopentilo y similares, y opcionalmente pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o, en el caso de grupos alquilo de dos carbonos o más, cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alcoxi de uno a seis átomos de carbono; (2) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (3) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (4) amino; (5) arilo; (6) arilalcoxi; (7) ariloílo; (8) azido; (9) carboxaldehído; (10) cicloalquilo de tres a ocho átomos de

carbono; (11) halo; (12) heterociclilo; (13) (heterociclo)oxi; (14) (heterociclo)óilo; (15) hidroxil; (16) amino protegido en N; (17) nitro; (18) oxo; (19) espiroalquilo de tres a ocho átomos de carbono; (20) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (21) tiol; (22) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$, donde R^{A} se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (23) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, donde cada uno de R^{B} y R^{C} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (24) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$, donde R^{D} se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (25) $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, donde cada uno de R^{E} y R^{F} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; y (26) $-\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{H}}$, donde cada uno de R^{G} y R^{H} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) un grupo protector de N; (c) alquilo de uno a seis átomos de carbono; (d) alquileo de dos a seis átomos de carbono; (e) alquínilo de dos a seis átomos de carbono; (f) arilo; (g) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (h) cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono; y (i) alc-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es de tres a ocho átomos de carbono y el grupo alquileo es de uno a diez átomos de carbono, con la condición de que dos grupos no estén unidos al átomos de nitrógeno a través de un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo.

El término “alquileo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo hidrocarbonado divalente saturado derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno, y se ejemplifica mediante metileno, etileno, isopropileno y similares.

El término “alquilsulfonilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo ligado al grupo molecular parental a través de un grupo $-\text{S}(\text{O})-$. Ejemplares de grupos alquilsulfonilo no sustituidos son los de 1 a 6 carbonos.

El término “alquilsulfonilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo ligado al grupo molecular parental a través de un grupo $-\text{SO}_2-$. Ejemplares de grupos alquilsulfonilo no sustituidos son los de 1 a 6 carbonos.

El término “alquilsulfonilalquilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, sustituido con un grupo alquilsulfonilo. Grupos alquilsulfonilalquilo no sustituidos ejemplares son los de 2 a 12 carbonos.

El término “alquilsulfonilalquilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, sustituido con un grupo alquilsulfonilo. Grupos alquilsulfonilalquilo no sustituidos ejemplares son los de 2 a 12 carbonos.

El término “alquínilo”, según se usa en la presente memoria, representa grupos monovalentes de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contienen un triple enlace carbono-carbono y se ejemplifica mediante etinilo, 1-propinilo y similares.

El término “amidina”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

El término “amino”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo $-\text{NH}_2$.

El término “aminoalquilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, sustituido con un grupo amino.

El término “arilo”, según se usa en la presente memoria, representa un sistema anular carbocíclico mono- o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos y se ejemplifica mediante fenilo, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares, y opcionalmente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alcanóilo de uno a seis átomos de carbono; (2) alquilo de uno a seis átomos de carbono; (3) alcoxi de uno a seis átomos de carbono; (4) alcóxialquilo, donde los grupos alquilo y alquileo son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (5) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (6) alquilsulfonilalquilo, donde los grupos alquilo y alquileo son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (7) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (8) alquilsulfonilalquilo, donde los grupos alquilo y alquileo son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (9) arilo; (10) amino; (11) aminoalquilo de uno a seis átomos de carbono; (12) heteroarilo; (13) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (14) ariloílo; (15) azido; (16) azidoalquilo de uno a seis átomos de carbono; (17) carboxaldehído; (18) (carboxaldehído)alquilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (19) cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono; (20) alc-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es de tres a ocho átomos de carbono y el grupo alquileo es de uno a diez átomos de carbono; (21) halo; (22) haloalquilo de uno a seis átomos de carbono; (23) heterociclilo; (24) (heterociclil)oxi; (25) (heterociclil)óilo; (26) hidroxil; (27) hidroxialquilo de uno a seis átomos de carbono; (28) nitro; (29) nitroalquilo de uno a seis átomos de carbono; (30) amino protegido en N; (31) aminoalquilo protegido en N, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de

carbono; (32) oxo; (33) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (34) tioalcoxialquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, donde q es un número entero de cero a cuatro y R^A se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^B y R^C se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^D se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^E y R^F se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (39) $-(CH_2)_qNR^GR^H$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^G y R^H se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) un grupo protector de N; (c) alquilo de uno a seis átomos de carbono; (d) alquilenos de dos a seis átomos de carbono; (e) alquilenos de dos a seis átomos de carbono; (f) arilo; (g) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (h) cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono; y (i) alc-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es de tres a ocho átomos de carbono y el grupo alquilenos es de uno a diez átomos de carbono, con la condición de que dos grupos no estén unidos al átomo de nitrógeno a través de un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo; (40) tiol; (41) perfluoroalquilo; (42) perfluoroalcoxi; (43) ariloxi; (44) cicloalcoxi; (45) cicloalquilalcoxi; y (46) arilalcoxi.

El término “arilalcoxi”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alcarilo ligado al grupo molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Grupos arilalcoxi no sustituidos ejemplares son los de 7 a 16 carbonos.

El término “ariloxi” representa un sustituyente químico de fórmula $-OR'$, donde R' es un grupo arilo de 6 a 18 carbonos, a no ser que se especifique otra cosa.

Los términos “ariloilo” y “aroilo”, según se usan de manera intercambiable en la presente memoria, representan un grupo arilo que está ligado al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo. Grupos ariloilo no sustituidos ejemplares son los de 7 u 11 carbonos.

El término “azido” representa un grupo N_3 , que también puede representarse como $N=N=N$.

El término “azidoalquilo” representa un grupo azido ligado al grupo molecular parental a través de un grupo alquilo.

El término “heterociclilo puenteado” representa un compuesto heterocíclico, como se describe de otro modo en la presente memoria, que tiene una estructura multicíclica puenteada en la que uno o más átomos de carbono y/o heteroátomos sirven de puente a dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico. Un grupo heterociclilo puenteado ejemplar es un grupo quinuclidinilo.

El término “alc-heterociclilo puenteado” representa un compuesto heterocíclico puenteado, como se describe de otro modo en la presente memoria, ligado al grupo molecular parental a través de un grupo alquilenos.

El término “carbonilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo $C(O)$, que también puede representarse como $C=O$.

El término “carboxialdehído” representa un grupo CHO .

El término “carboxialdehídoalquilo” representa un grupo carboxialdehído ligado al grupo molecular parental a través de un grupo alquilenos.

El término “cicloalquilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo hidrocarbonado cíclico monovalente saturado o insaturado de tres a ocho carbonos, a no ser que se especifique otra cosa, y se ejemplifica mediante ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y similares. Los grupos cicloalquilo de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con (1) alcanilo de uno a seis átomos de carbono; (2) alquilo de uno a seis átomos de carbono; (3) alcoxi de uno a seis átomos de carbono; (4) alcoxialquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (5) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (6) alquilsulfonilalquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (7) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (8) alquilsulfonilalquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (9) arilo; (10) amino; (11) aminoalquilo de uno a seis átomos de carbono; (12) heteroarilo; (13) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (14) ariloilo; (15) azido; (16) azidoalquilo de uno a seis átomos de carbono; (17) carboxialdehído; (18) (carboxialdehído)alquilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (19) cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono; (20) alc-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es de tres a ocho átomos de carbono y el grupo alquilenos es de uno a diez átomos de carbono; (21) halo; (22) haloalquilo de uno a seis átomos de carbono; (23) heterociclilo; (24) (heterociclil)oxi; (25) (heterociclil)oil; (26) hidroxil; (27) hidroxialquilo

- de uno a seis átomos de carbono; (28) nitro; (29) nitroalquilo de uno a seis átomos de carbono; (30) amino protegido en N; (31) aminoalquilo protegido en N, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (32) oxo; (33) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (34) tioalcoxialquilo, donde los grupos alquilo y alquileo son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, donde q es un número entero de cero a cuatro y R^A se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^B y R^C se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^D se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^E y R^F se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (39) $-(CH_2)_qNR^GR^H$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^G y R^H se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) un grupo protector de N; (c) alquilo de uno a seis átomos de carbono; (d) alquileo de dos a seis átomos de carbono; (e) alquínilo de dos a seis átomos de carbono; (f) arilo; (g) alcarilo, donde el grupo alquileo es de uno a seis átomos de carbono; (h) cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono; y (i) alc-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es de tres a ocho átomos de carbono y el grupo alquileo es de uno a diez átomos de carbono, con la condición de que no estén unidos dos grupos al átomo de nitrógeno a través de un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo; (40) tiol; (41) perfluoroalquilo; (42) perfluoroalcoxi; (43) ariloxi; (44) cicloalcoxi; (45) cicloalquilalcoxi; y (46) arilalcoxi.

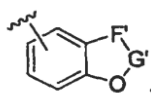
Los términos “cicloalquiloxi” o “cicloalcoxi”, según se usan de manera intercambiable en la presente memoria, representan un grupo cicloalquilo, según se define en la presente memoria, ligado al grupo molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Grupos cicloalquiloxi no sustituidos ejemplares son los de 3 a 8 carbonos.

- El término una “cantidad eficaz” o una “cantidad suficiente” de un agente, según se usa en la presente memoria, es aquella cantidad suficiente para conseguir resultados, tales como resultados clínicos, beneficiosos o deseados y, como tal, una “cantidad eficaz” depende del contexto en el que se esté aplicando. Por ejemplo, en el contexto de administrar un agente que es un inhibidor de NOS, una cantidad eficaz de un agente es, por ejemplo, una cantidad suficiente para conseguir una reducción en la actividad de NOS en comparación con la respuesta obtenida sin la administración del agente.

- Los términos “haluro” o “halógeno” o “Hal” o “halo”, según se usan en la presente memoria, representan bromo, cloro, yodo o flúor.

El término “heteroarilo”, según se usa en la presente memoria, representa aquel subgrupo de heterociclos, según se definen en la presente memoria, que son aromáticos: es decir, contienen $4n+2$ electrones pi dentro del sistema anular mono- o multicíclico.

- Los términos “heterociclo” o “heterociclilo”, según se usan de manera intercambiable en la presente memoria, representan un anillo de a 5, 6 o 7 miembros, a no ser que se especifique otra cosa, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término “heterociclo” también incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado a uno, dos o tres anillos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un anillo arílico, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclopenteno y otro anillo heterocíclico monocíclico, tal como indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, benzofurilo, benzotienilo y similares. Los heterocíclicos incluyen pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, homopiperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isoindazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, uricilo, tiadiazolilo, pirimidilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, dihydrotienilo, dihydroindolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, piranilo, dihydropiranilo, ditiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo y similares. Los grupos heterocíclicos también incluyen compuestos de la fórmula



donde

F' se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{O}-$, y G' se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{R}')(\text{R}'')$, donde cada uno de R' y R'' se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, y v es de uno a tres, e incluye grupos tales como 1,3-benzodioxililo, 1,4-benzodioxanilo y similares. Cualquiera de los grupos heterociclo mencionados en la presente memoria puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) alcanoílo de uno a seis átomos de carbono; (2) alquilo de uno a seis átomos de carbono; (3) alcoxi de uno a seis átomos de carbono; (4) alcoxialquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (5) alquilsulfinilo de uno a seis átomos de carbono; (6) alquilsulfinilalquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (7) alquilsulfonilo de uno a seis átomos de carbono; (8) alquilsulfonilalquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (9) arilo; (10) amino; (11) aminoalquilo de uno a seis átomos de carbono; (12) heteroarilo; (13) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (14) ariloílo; (15) azido; (16) azidoalquilo de uno a seis átomos de carbono; (17) carboxaldehído; (18) (carboxaldehído)alquilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (19) cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono; (20) alc-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es de tres a ocho átomos de carbono y el grupo alquilenos es de uno a diez átomos de carbono; (21) halo; (22) haloalquilo de uno a seis átomos de carbono; (23) heterociclilo; (24) (heterociclilo)oxi; (25) (heterociclilo)óilo; (26) hidroxilo; (27) hidroxialquilo de uno a seis átomos de carbono; (28) nitro; (29) nitroalquilo de uno a seis átomos de carbono; (30) amino protegido en N; (31) aminoalquilo protegido en N, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (32) oxo; (33) tioalcoxi de uno a seis átomos de carbono; (34) tioalcoxialquilo, donde los grupos alquilo y alquilenos son independientemente de uno a seis átomos de carbono; (35) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^A$, donde q es un número entero de cero a cuatro y R^A se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (36) $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^B\text{R}^C$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^B y R^C se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (37) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^D$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde R^D se selecciona del grupo que consiste en (a) alquilo, (b) arilo y (c) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (38) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^E\text{R}^F$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^E y R^F se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno, (b) alquilo, (c) arilo y (d) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (39) $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^G\text{R}^H$, donde q es un número entero de cero a cuatro y donde cada uno de R^G y R^H se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) un grupo protector de N; (c) alquilo de uno a seis átomos de carbono; (d) alquilenos de dos a seis átomos de carbono; (e) alquínilo de dos a seis átomos de carbono; (f) arilo; (g) alcarilo, donde el grupo alquilenos es de uno a seis átomos de carbono; (h) cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono; y (i) alc-cicloalquilo, donde el grupo cicloalquilo es de tres a ocho átomos de carbono y el grupo alquilenos es de uno a diez átomos de carbono, con la condición de que no estén unidos dos grupos al átomo de nitrógeno a través de un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo; (40) tiol; (41) perfluoroalquilo; (42) perfluoroalcoxi; (43) ariloxi; (44) cicloalcoxi; (45) cicloalquilalcoxi; y (46) arilalcoxi.

Los términos "heterociclilo" y "(heterociclo)oxi", según se usan de manera intercambiable en la presente memoria, representan un grupo heterociclo, según se define en la presente memoria, ligado al grupo molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

Los términos "heterocicliloílo" y "(heterociclo)óilo", según se usan de manera intercambiable en la presente memoria, representan un grupo heterociclo, según se define en la presente memoria, ligado al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo", según se usa en la presente memoria, representa un grupo $-\text{OH}$.

El término "hidroxialquilo", según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, sustituido con de uno a tres grupos hidroxilo, con la condición de que pueda estar ligado más de un grupo hidroxilo a un solo átomo de carbono del grupo alquilo, y se ejemplifica mediante hidroximetilo, dihidroxipropilo y similares.

Los términos "inhibir" o "suprimir" o "reducir", en lo que se refiere a una función o actividad, tal como actividad de NOS, significan reducir la función o actividad cuando se compara con condiciones por lo demás iguales excepto para una condición o parámetro de interés o, alternativamente, en comparación con otra condición.

El término "amino protegido en N", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo amino, según se define en la presente memoria, al que está ligado un grupo protector de N o protector de nitrógeno, según se define en la presente memoria.

Los términos "grupo protector de N" y "grupo protector de nitrógeno", según se usan en la presente memoria, representan aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones no deseables durante procedimientos sintéticos. Grupos protectores de N comúnmente usados se divulgan en Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", 3ª Edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999), que se incorpora en la presente memoria.

mediante referencia. Grupos protectores de N incluyen grupos acilo, aroilo o carbamilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y adyuvantes quirales tales como D-, L- o D,L-aminoácidos protegidos o no protegidos tales como alanina, leucina, fenilalanina y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos que forman carbamato tales como benciloxycarbonilo, p-clorobenciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo, p-bromobenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxycarbonilo, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxycarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, benzhidriloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-nitrofenoxycarbonilo, fluorenil-9-metoxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, feniltiocarbonilo y similares, grupos arilalquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Grupos protectores de N preferidos son formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, alanilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxycarbonilo (Boc) y benciloxycarbonilo (Cbz).

El término “nitro”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo $-\text{NO}_2$.

El término “oxo” según se usa en la presente memoria, representa $=\text{O}$.

El término “perfluoroalquilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, donde cada radical hidrógeno unido al grupo alquilo se ha reemplazado por un radical fluoruro. Los grupos perfluoroalquilo se ejemplifican mediante trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término “perfluoroalcoxi”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alcoxi, según se define en la presente memoria, donde cada radical hidrógeno unido al grupo alcoxi se ha reemplazado por un radical fluoruro.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, según se usa en la presente memoria, representa aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico lógico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas y corresponden a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la especialidad. Por ejemplo, S. M Berge et ál. describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977. Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención o separadamente al hacer reaccionar el grupo de la base libre con un ácido orgánico adecuado. Sales de adición de ácido representativas incluyen sales de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes atóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluyendo, pero no limitados a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

El término “profármacos farmacéuticamente aceptables”, según se usa en la presente memoria, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico lógico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, y corresponden a una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando es posible, de los compuestos de la invención.

El término “F”, según se usa en la presente memoria, significa fenilo.

El término “profármaco”, según se usa en la presente memoria, representa compuestos que se transforman rápidamente in vivo en el compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Profármacos de los compuestos de la invención pueden ser ésteres convencionales. Algunos ésteres comunes que se han utilizado como profármacos son ésteres fenílicos, ésteres alifáticos ($\text{C}_8\text{-C}_{24}$), ésteres aciloximetílicos, carbamatos y ésteres de aminoácido. Por ejemplo, un compuesto de la invención que contiene un grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Una explicación a fondo se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposio Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y Judkins et ál., Synthetic Communications 26(23):4351-4367, 1996, cada uno de los cuales se incorpora en la presente memoria mediante referencia.

- Cada uno de los términos “inhibe selectivamente nNOS” o “un inhibidor de nNOS selectivo” se refiere a una sustancia, tal como, por ejemplo, un compuesto de la invención, que inhibe o se une a la isoforma nNOS más eficazmente que a la isoforma eNOS y/o iNOS mediante un ensayo in vitro, tal como, por ejemplo, los ensayos descritos en la presente memoria. La inhibición selectiva pueden expresarse en términos de un valor de IC_{50} , un valor de K_i o la inversa de un valor del porcentaje de inhibición que es inferior cuando la sustancia se prueba en un ensayo de nNOS que cuando se prueba en un ensayo de eNOS y/o un ensayo de iNOS. Preferiblemente, el valor de IC_{50} o K_i es 2 veces menor. Más preferiblemente, el valor de IC_{50} o K_i es 5 veces menor. Lo más preferiblemente, el valor de IC_{50} o K_i es 10 o incluso 50 veces menor.
- El término “solvato”, según se usa en la presente memoria, significa un compuesto de la invención en el que moléculas de un disolvente adecuado se incorporan en la red cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosificación administrada. Ejemplos de disolventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el agua es el disolvente, la molécula se denomina un “hidrato”.
- El término “espiroalquilo”, según se usa en la presente memoria, representa un dirradical alquileo, ambos extremos del cual están unidos al mismo átomo de carbono del grupo parental para formar un grupo espirocíclico.
- El término “sulfonilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo $-S(O)_2-$.
- El término “tioalc-heterociclilo”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo tioalcoxi sustituido con un grupo heterociclilo.
- El término “tioalcoxi”, según se usa en la presente memoria, representa un grupo alquilo conectado al grupo molecular parental a través de un átomo de azufre. Grupos alquilo no sustituidos ejemplares son de 1 a 6 carbonos.
- El término “tiol” representa un grupo $-SH$.
- Según se usa en la presente memoria, y también se sabe en la especialidad, “tratamiento” es un sistema para obtener resultados, tales como resultados clínicos, beneficiosos o deseados. Resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones; disminución de la extensión de una enfermedad, un trastorno o una afección; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el trastorno o la afección; prevención de la extensión de una enfermedad, un trastorno o una afección; retardo o frenado del avance de la enfermedad, el trastorno o la afección; mejora o paliación de la enfermedad, el trastorno o la afección; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. “Paliar” la enfermedad, el trastorno o la afección significa que la extensión y/o las manifestaciones clínicas no deseables de la enfermedad, el trastorno o la afección se acortan y/o el transcurso temporal del avance se frena o acorta, en comparación con la extensión o el transcurso temporal en ausencia de tratamiento. El término también incluye el tratamiento profiláctico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el efecto neuroprotector de los compuestos **9**, **12** y **18** después de la estimulación con NMDA de células corticales de rata.
- La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra el efecto neuroprotector de los compuestos **9**, **12** y **18** después de la estimulación de cortes de hipocampo de rata privados de oxígeno-glucosa (OGD).
- La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra el efecto del compuesto **12** sobre el aflujo de Ca^{2+} mediado por NMDA según se mide usando el colorante fluorescente Fluo-4FF sensible a Ca^{2+} .
- La Figura 4 es un gráfico que muestra los efectos del compuesto **12** sobre corrientes de células enteras mediadas por NMDA en neuronas corticales de rata.
- La Figura 5 es un gráfico que muestra la lamedura de las patas inducida por formalina en ratones después del tratamiento con (a) vehículo, (b) compuesto **12** a 5 mg/kg y 10 mg/kg, (c) tratamiento con el inhibidor no selectivo 7-nitroindazol (7-NI) a 2,5 mg/kg y 5 mg/kg.
- La Figura 6 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la puntuación de la cuerda evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o el vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. $††† P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

La Figura 7 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la puntuación de Hall evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o el vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. ††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

5 La Figura 8 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la puntuación de la cuerda evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o el vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. ††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; * $P < 0,05$ frente a ratones lesionados tratados con vehículo; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

10 La Figura 9 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la puntuación de agarre evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o el vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. ††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; * $P < 0,05$ frente a ratones lesionados tratados con vehículo; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

15 La Figura 10 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la puntuación de Hall evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. ††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; * $P < 0,05$ frente a ratones tratados con vehículo; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

20 La Figura 11 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la temperatura corporal evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. ††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

25 La Figura 12 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la temperatura corporal evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. ††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; * $P < 0,05$ frente a ratones lesionados tratados con vehículo; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

30 La Figura 13 es un gráfico de barras que muestra el efecto relacionado con la dosis del compuesto **12** sobre la pérdida de peso corporal evaluada 24 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El compuesto **12** o vehículo se aportó s.c. 5 minutos después de la lesión. ††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados; * $P < 0,05$ frente a ratones lesionados tratados con vehículo; ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo.

35 La Figura 14 muestra los efectos del compuesto **12** (50 μM) sobre la amplitud de picos poblacionales ("population spikes") (PS) en células de hipocampo. Los trazos muestran PS registrados antes de (izquierda) o 5 min después de iniciar la perfusión con compuesto **12** 50 μM (derecha). Los resultados son típicos de 3 experimentos. Cada trazo es el promedio de 10 potenciales de campo registrados consecutivamente; estimulación de 0,03 Hz.

40 La Figura 15 muestra los efectos del compuesto **12** (50 μM) sobre la amplitud del pico poblacional (PS) en células de hipocampo; cortes de control (izquierda), cortes sometidos a OGD (medias); y cortes sometidos a OGD en Ca^{2+} 0,3 mM. Cada trazo es el promedio de 10 potenciales de campo registrados consecutivamente; estimulación de 0,03 Hz.

45 La Figura 16 muestra los efectos del tratamiento con Ca^{2+} 0,3 M y los inhibidores de NOS 7-NI (100 μM) y compuesto **12**. Cualquier protección mediante una concentración de Ca^{2+} baja (0,3 mM) o compuesto **12** (50 μM) muestra conservación del pico poblacional, mientras que el tratamiento con 7-NI (100 μM) no conservaba el pico poblacional en cortes de hipocampo.

La Figura 17 muestra los efectos de Ca^{2+} 0,3 M (PROT), 7-NI (100 μM) o compuesto **12** (50 μM) sobre la conservación de la respiración mitocondrial en cortes de hipocampo después de 10 min de OGD.

50 La Figura 18 muestra diagramas de flujo de los diseños experimentales usados en los ensayos del modelo de ligación de los nervios espinales de Chung (SNL) (alodinia táctil e hiperalgesia térmica) para el dolor neuropático.

La Figura 19 muestra el efecto de la administración de 30 mg/kg i.p. de los compuestos **32(+)** y **32(-)** sobre la inversión de la hiperalgesia térmica en ratas después de la ligación de los nervios espinales L5/L6 (modelo de dolor neuropático de Chung).

5 La Figura 20 muestra el efecto de la administración de 30 mg/kg i.p. de los compuestos **32(+)** y **32(-)** sobre la inversión de la alodinia táctil en ratas después de la ligación de los nervios espinales L5/L6 (modelo de dolor neuropático de Chung).

La Figura 21 muestra la repuesta a la dosis (3 mg/kg - 30 mg/kg) del compuesto **12** sobre la inversión de la hiperalgesia térmica en ratas después de la ligación de los nervios espinales L5/L6 (modelo de dolor neuropático de Chung).

10 La Figura 22 muestra la respuesta a la dosis (3 mg/kg - 30 mg/kg) del compuesto **12** sobre la inversión de la hipertesia táctil en ratas después de la ligación de los nervios espinales L5/L6 (modelo de dolor neuropático de Chung).

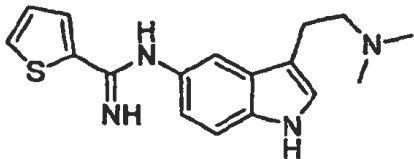
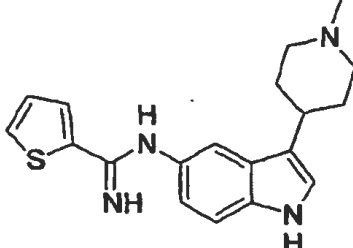
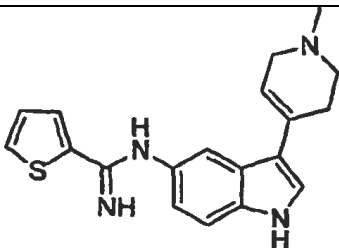
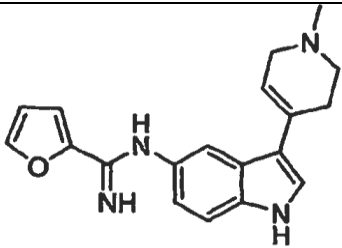
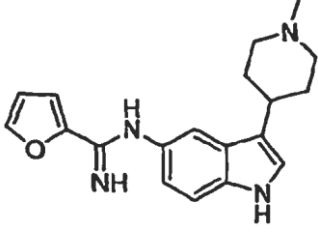
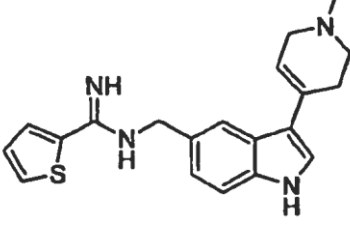
15 La Figura 23 es un gráfico de barras que muestra los efectos de diversos inhibidores de NOS (i.v.) o succinato de sumatriptano (s.c.) sobre la inversión de la alodinia de las patas traseras en ratas 2 horas después de la exposición de la dura con una sopa antiinflamatoria.

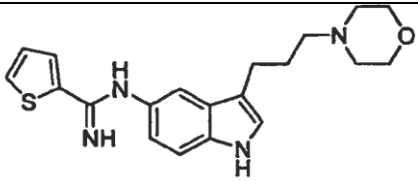
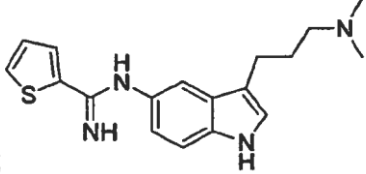
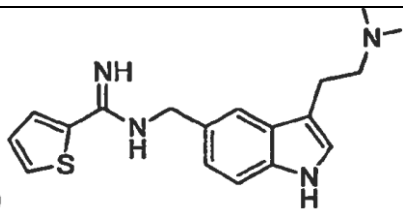
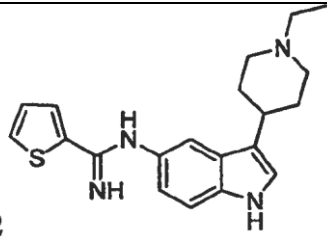
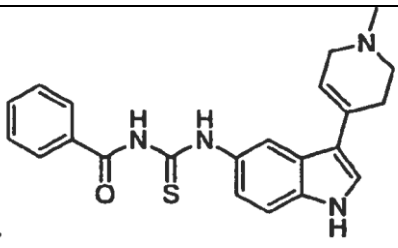
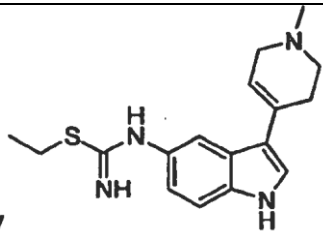
DESCRIPCIÓN DETALLADA

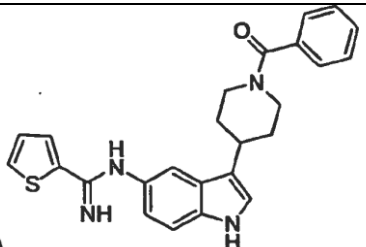
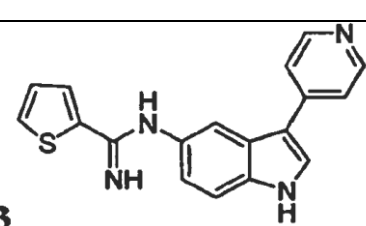
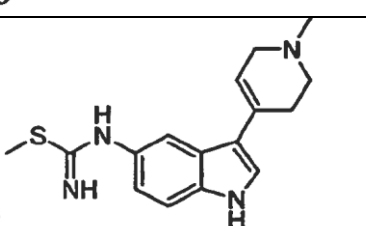
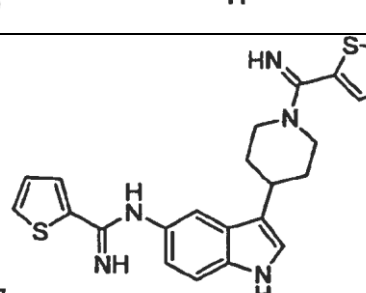
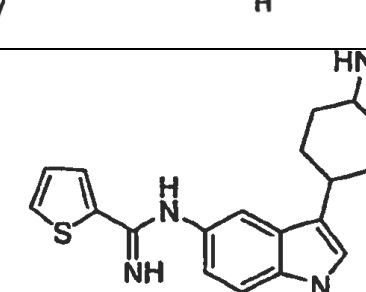
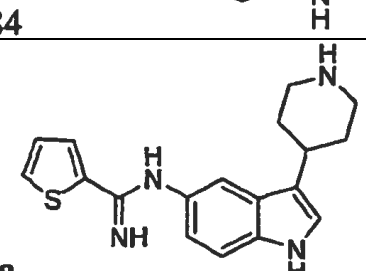
20 La invención presenta compuestos indólicos sustituidos que tienen actividad inhibidora de óxido nítrico sintasa (NOS), composiciones farmacéuticas y diagnósticas que los contienen y su uso médico, particularmente como compuestos para el tratamiento de apoplejía, lesión por reperfusión, trastornos neurodegenerativos, trauma de cabeza, daño neurológico asociado a injerto de baipás de arterias coronarias (CABG), migraña, migraña con alodinia, dolor neuropático, dolor posterior a apoplejía y dolor crónico.

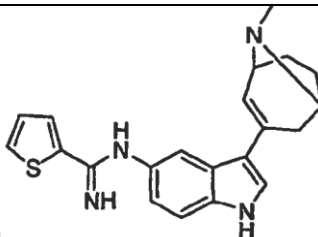
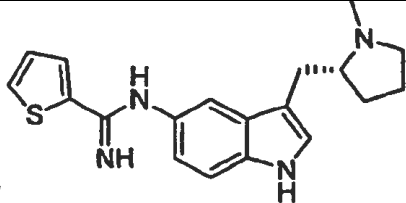
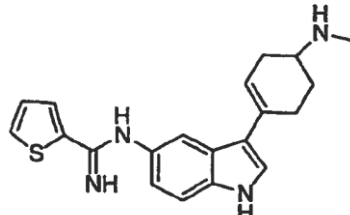
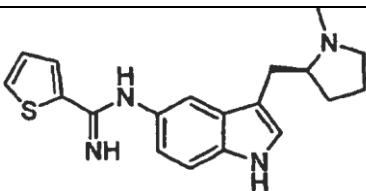
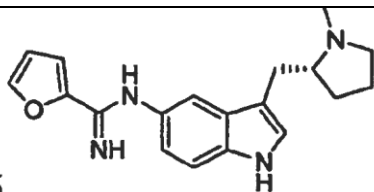
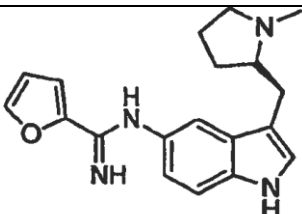
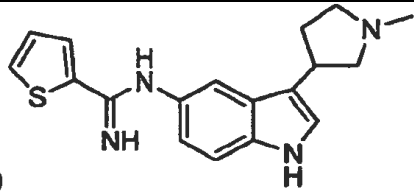
Compuestos indólicos sustituidos en 3,5 ejemplares de la invención se proporcionan en la siguiente tabla.

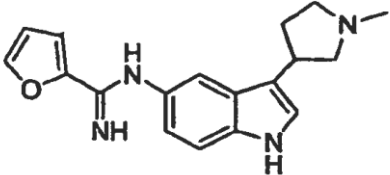
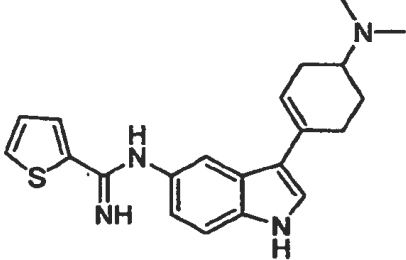
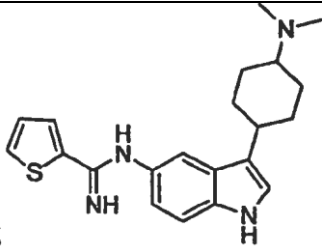
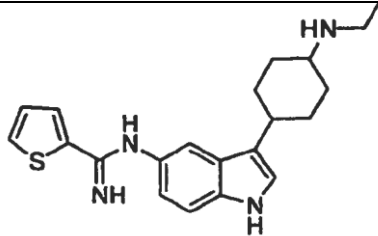
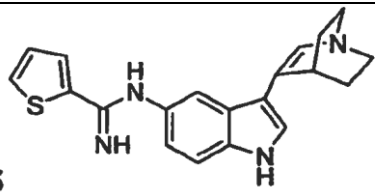
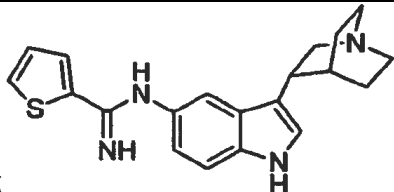
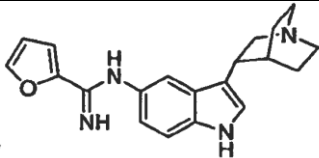
25 Tabla I. Compuestos de la invención con inhibición de NOS humana y constantes de inhibición (los valores de IC₅₀ están en concentraciones μ M) de 5HT_{1D} (caudato bovino) y 5HT_{1B} (corteza cerebral de rata). Todos los compuestos probados son sales de dihidrocloruro o monohidrocloruro. Los compuestos con una IC₅₀ inferior son más potentes en la enzima NOS o los receptores 5HT₁.

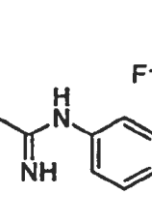
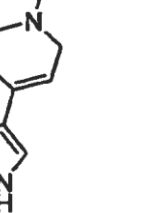
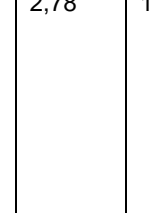
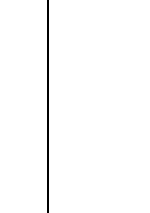
Compuesto	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
18 	2,6	26	12	10	0,36	
43 	1,88	32,6	58	17	0,57	
42 	0,92	51,1	20	53	0,051	0,16
46 	1,78	54	58	31	0,050	
47 	2,24	97,4	55	43	0,28	
51 	1,19	49,7	85	42	0,22	

Compuesto	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
181 	2	31	9,9	9,9		
56 	0,41	15,1	5,6	37	0,87	
59 	12,8	86,2		7	0,29	
62 	2,43	57,3		24	0,68	
64 	14	43		3	0,056	
67 	4,8	105		22	0,048	

Compuesto	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
70 	5,62	50,9		9,06		
73 	2,20	43,4		19,7		
75 	2,25	36,1		16,0		
77 	0,717	4,44		6,19		
84 	0,49	26,9		55		
88 	9,23	78,1		8,5		


Compuesto	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
90 	3,35	67,9		20,3		
97 	0,84	34,5		41	0,13	0,31
100 	1,73	32		18,5		
105 	0,82	23		29	1,1	0,29
106 	2,08	27,1		13,0		
107 	2,52	24,9		9,9		
110 	0,43	39		90	0,35	0,49

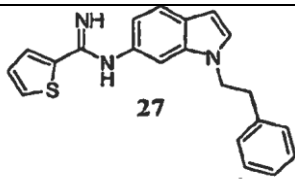
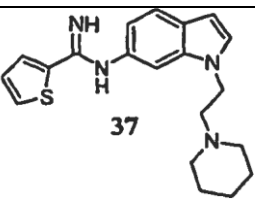
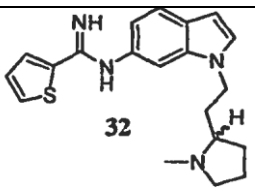
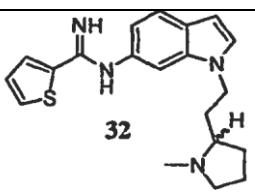
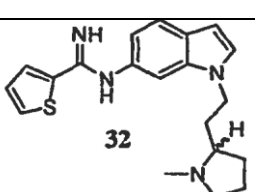
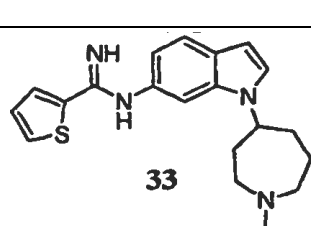
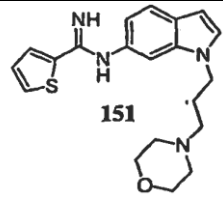
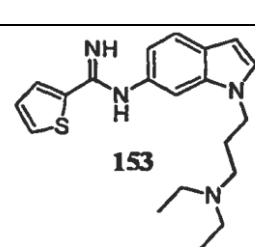
Compuesto	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
111 	1,24	33,8			0,56	1,1
114 	3	51,4		17,1		
116 	3,44	31,8		9,2		
121 	0,7	40,8		58,4		
125 	0,97	105		126		
126 	1,04	32,1		30,9		
127 	2,6	66		25,3		

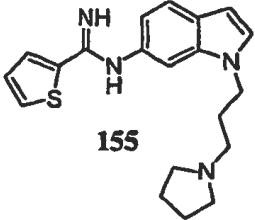
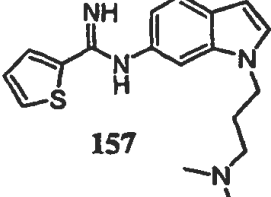
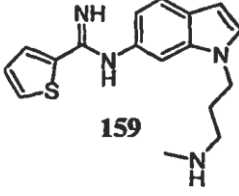
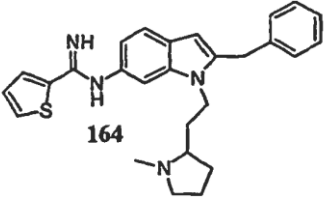
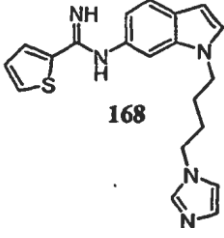
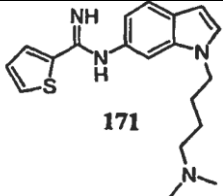
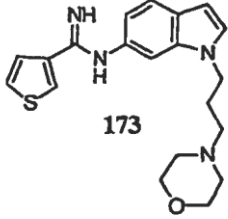
Compuesto	nNOSh	eNOSh	iNOSh	e/n	5HT1D	5HT1B
<div> <div>134</div>  </div>	2,78	143		51,4		
<div> <div>137</div>  </div>	4,78	40,1				
<div> <div>142</div>  </div>						
<div> <div>147</div>  </div>						
Sumatriptano	-	-		-	0,059	0,11

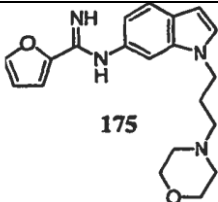
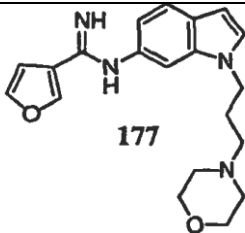
Compuestos indólicos sustituidos en 1,6 ejemplares de la invención se proporcionan en la siguiente tabla.

5 Tabla II. Compuestos de la invención con constantes de inhibición de NOS humana (los valores de IC₅₀ están en concentraciones de µM). Todos los compuestos probados son sales de dihidrocloruro o monohidrocloruro. Los compuestos con una IC₅₀ inferior son más potentes en la enzima NOS.

Compuesto	nNOSH	eNOSH	e/n
 <p>12</p>	1,2	15,0	12,5

Compuesto	nNOSh	eNOSh	e/n
 27	12	>100	>8,3
 37	0,49	3,8	7,8
 32	0,22	19	86,4
 32	0,32	16	50
 32	0,2	24	120
 33	0,87	37	42,5
 151	0,7	28,3	41,1
 153	0,59	10,2	17,2

Compuesto	nNOSh	eNOSh	e/n
 <p>155</p>	1,97	11,2	5,7
 <p>157</p>	2,73	5,77	2,11
 <p>159</p>	1,78	9,91	5,57
 <p>164</p>	2,3	33	14,3
 <p>168</p>	1,22	4,56	3,74
 <p>171</p>	0,26	2,53	9,6
 <p>173</p>	1,4	17	12,1

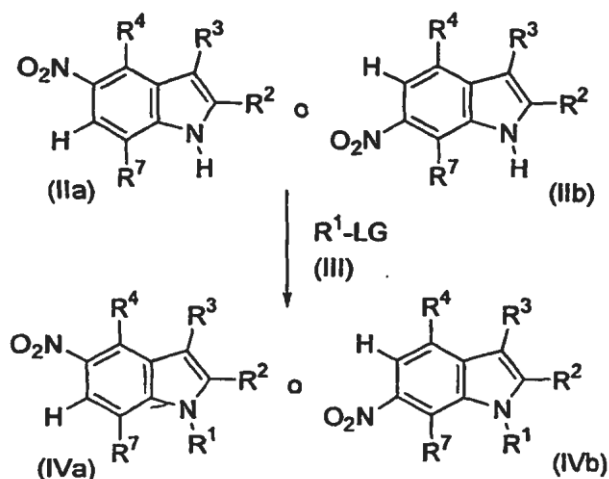
Compuesto	nNOSh	eNOSh	e/n
 175	2,4	34	14,2
 177	1	19	19

Métodos para Preparar Compuestos de la Invención

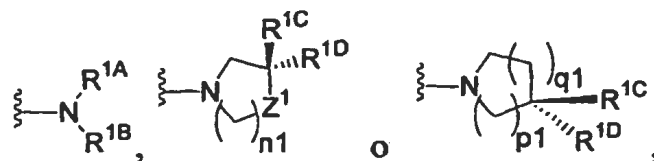
5 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los establecidos en la especialidad, por ejemplo, mediante las secuencias de reacción mostradas en los Esquemas 1-12.

10 Un compuesto de fórmula IVa o IVb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 son según se definen en otra parte en la presente memoria, puede prepararse bajo condiciones de alquilación estándar al tratar un compuesto de fórmula IIa o IIb, respectivamente, con un compuesto de fórmula III, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, donde R^1 es según se define anteriormente, con la excepción de que R^1 no sea H, y "LG" es un grupo de salida, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o sulfonato (p. ej., mesilato, tosilato o triflato). Condiciones para efectuar la alquilación de un compuesto de fórmula IIa o IIb con un compuesto de fórmula III pueden incluir, por ejemplo, calentar un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III, con o sin un disolvente, opcionalmente en presencia de una base adecuada (Véase el Esquema 1).

Esquema 1

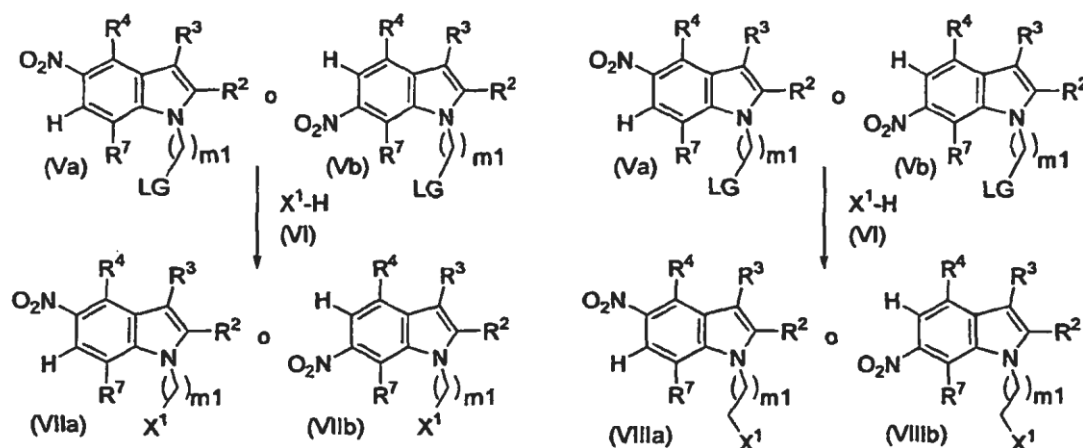


15 Alternativamente, la producción de un compuesto de fórmula IVa o IVb, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, donde R^2 , R^3 , R^4 y R^7 son según se definen en la presente memoria para un compuesto de fórmula I y R^1 es $(CH_2)_mX^1$, donde X^1 es

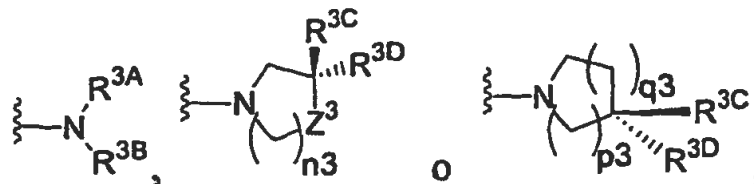


con R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , Z^1 , n_1 , p_1 y q_1 definidos como para un compuesto de fórmula I, implica la reacción de un compuesto de fórmula Va o Vb, en donde m_1 es según se define para un compuesto de fórmula I y LG es un grupo de salida adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o sulfonato (p. ej., mesilato, tosilato o triflato), con compuestos de fórmula VI, donde X^1 es según se define anteriormente, bajo condiciones de alquilación estándar como las mostradas en el Esquema 2. Alternativamente, un compuesto de fórmula Va o Vb, donde LG representa un grupo aldehído, éster o cloruro de acilo, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VI. Cuando LG es un grupo aldehído, pueden emplearse condiciones de aminación reductiva estándar usando un agente reductor adecuado, tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaCNBH_4$ y similares, en un disolvente alcohólico, tal como etanol, para producir un compuesto de fórmula VIIa o VIIb, respectivamente. La aminación reductiva puede realizarse en una reacción o la imina resultante de mezclar un compuesto de fórmula Va o Vb con un compuesto de fórmula VI puede preformarse in situ, seguido por una reducción secuencial con un agente reductor adecuado. Cuando LG es un cloruro de acilo o un grupo éster, preferiblemente un éster activo, tal como, por ejemplo, éster pentafluorofenílico o éster hidroxisuccinimídico, la reacción de un compuesto de fórmula Va o Vb con un compuesto de fórmula X^1-H , o un derivado adecuadamente protegido del mismo, es seguida por la reducción de la amida resultante usando un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, BH_3 . Los compuestos de fórmulas Va o Vb pueden prepararse usando metodologías estándar, como las descritas en WO 00/38677.

Esquema 2

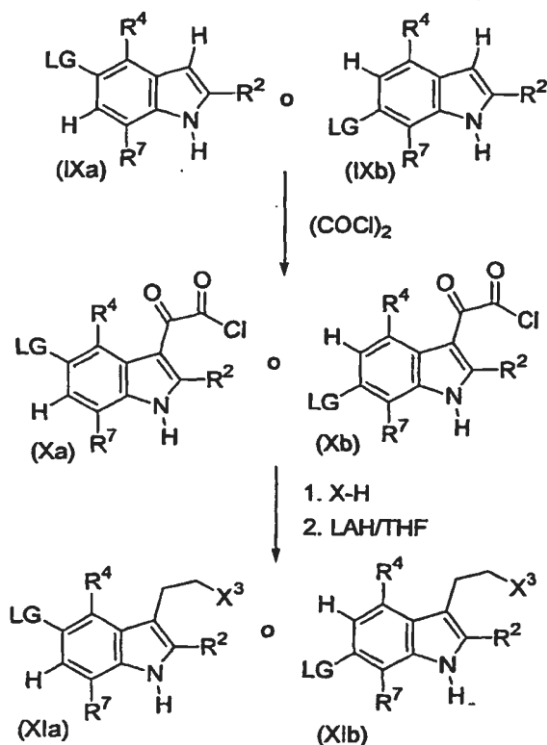


Un compuesto de fórmula IVa o IVb, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, donde R^2 , R^3 , R^4 y R^7 son según se definen en la presente memoria para un compuesto de fórmula I; LG es un grupo de salida adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o un sulfonato (p. ej., mesilato, tosilato o triflato); y X^3 es



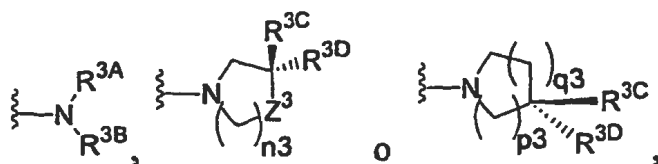
donde R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , R^{3D} , Z^3 , n_3 , p_3 y q_3 se definen como para un compuesto de fórmula I, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 3, por ejemplo, al tratar un compuesto de fórmula IXa o IXb con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, éter, para producir un compuesto de fórmula Xa o Xb, respectivamente. La reacción subsiguiente con la amina X^3-H , seguida por la reducción con un agente reductor, tal como $LiAlH_4$, de acuerdo con procedimientos estándar (Blair et ál., J. Med. Chem. 43:4701-4710, 2000; Speeter y Anthony, J. Am. Chem. Soc. 76:6208-6210, 1954) produce un compuesto de fórmula XIa o XIb.

Esquema 3

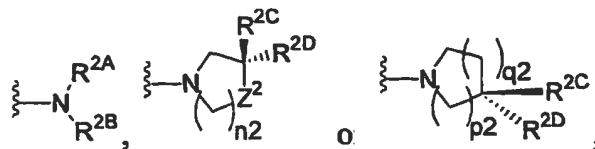


Usando metodologías estándar como las descritas en la bibliografía (Russell et ál., J. Med. Chem. 42:4981-5001, 1999; Cooper et ál., Bioorg. Med Chem. Lett. 11:1233-1236, 2001; Sternfeld et ál., J. Med. Chem. 42:677-690, 1999), un compuesto de fórmula XIVA, XIVb, XVA o XVb, o un derivado adecuadamente protegido del mismo, donde R⁴ y R⁷ son según se definen en otra parte en la presente memoria; X³ es

5



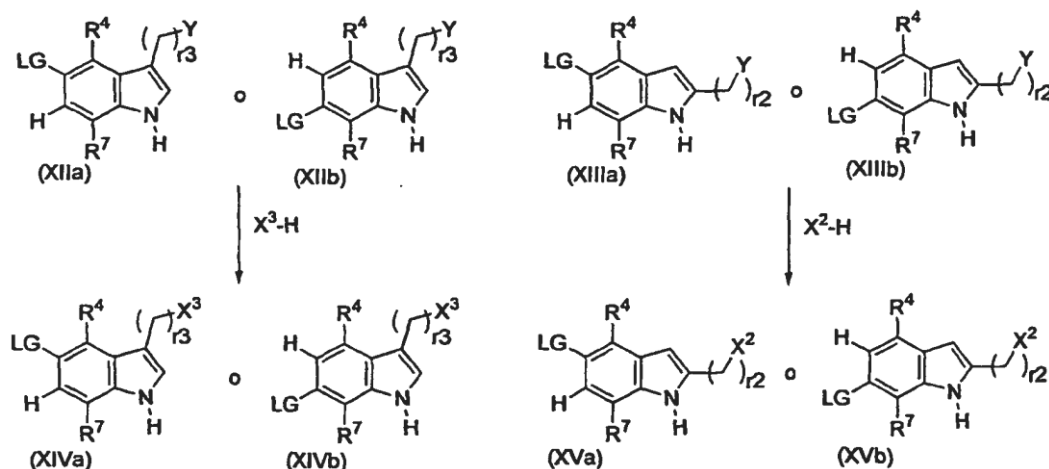
donde R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, Z³, n₃, p₃, y q₃ son según se definen en otra parte en la presente memoria; X² es



donde R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, Z², n₂, p₂ y q₂ son según se definen en otra parte en la presente memoria; y LG es un grupo de salida adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o triflato, puede prepararse de acuerdo con el Esquema 4 al tratar la amina X³-H o X²-H con un compuesto de fórmula XIIa o XIIb; o XIIIa o XIIIb, respectivamente, donde Y es un grupo de salida adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o sulfonato (p. ej., mesilato o tosilato). El grupo Y puede prepararse a partir del alcohol apropiado (es decir, Y = OH) usando técnicas estándar.

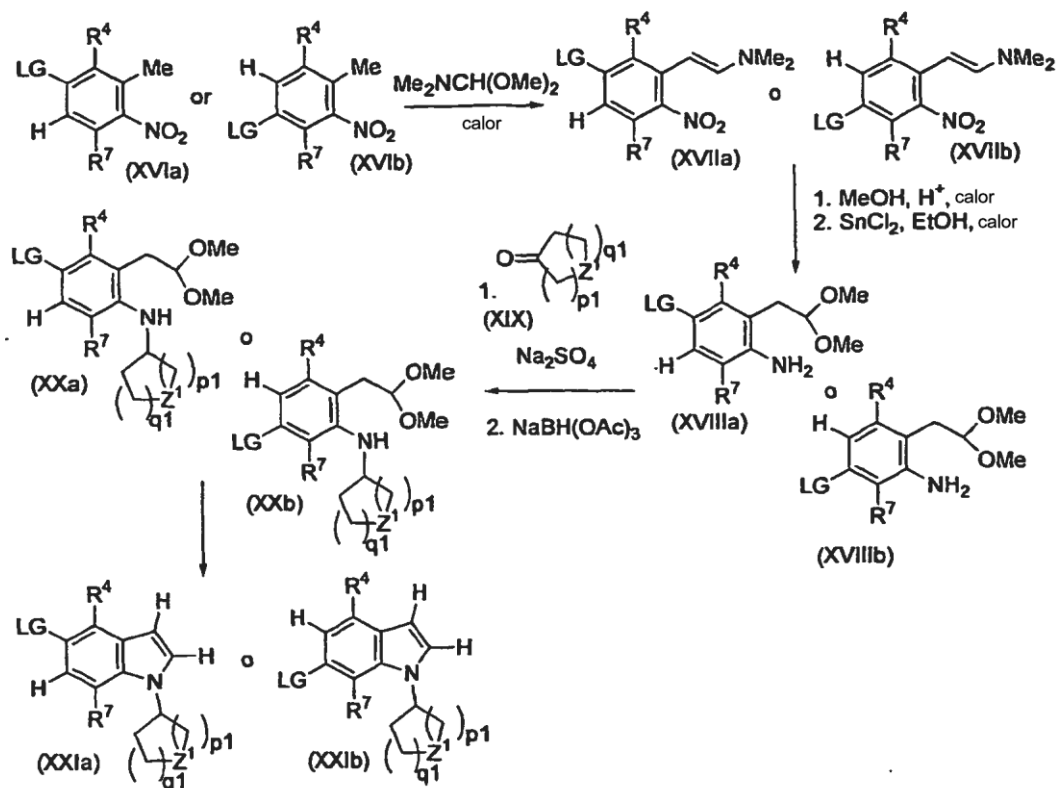
10

Esquema 4



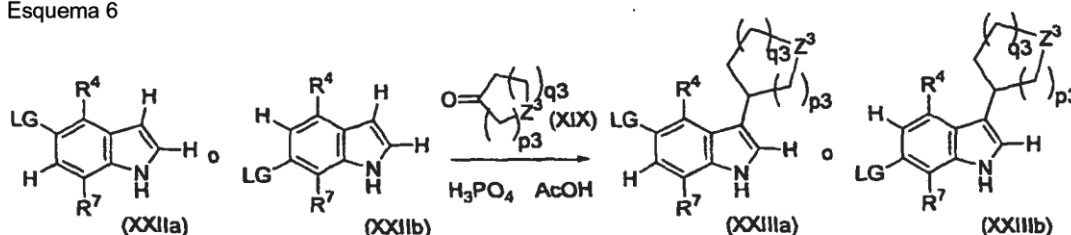
Un compuesto de fórmula XXIIa o XXIIb, donde LG, R^4 , R^7 , Z^1 , p1 y q1 son según se definen en otra parte en la presente memoria, puede prepararse como se muestra en el Esquema 5 mediante procedimientos análogos a los descritos previamente (véase, por ejemplo, Coe et ál., Tett. Lett. 37(34):6045-6048, 1996).

Esquema 5



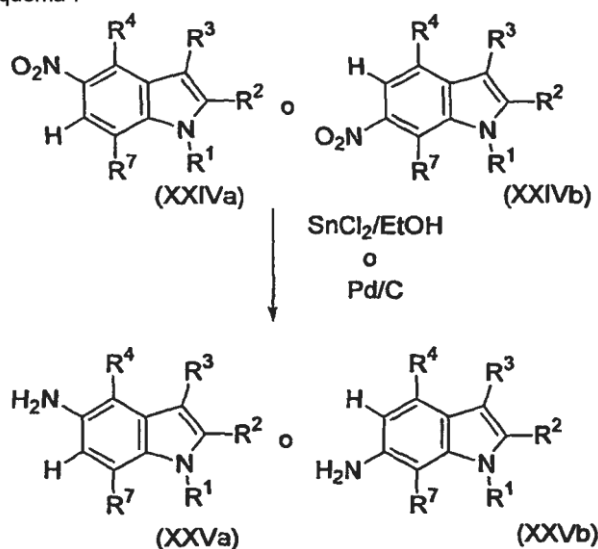
De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula XXIIIa o XXIIIb, donde LG, R^4 , R^7 , Z^3 , p3 y q3 son según se definen en otra parte en la presente memoria, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula XXIIa o XXIIb, según se muestra en el Esquema 6, mediante procedimientos análogos a los descritos previamente (véase, por ejemplo, Perregaard et ál., J. Med. Chem. 35:4813-4822, 1992; Rowley et ál., J. Med. Chem. 44:1603-1614, 2001).

Esquema 6



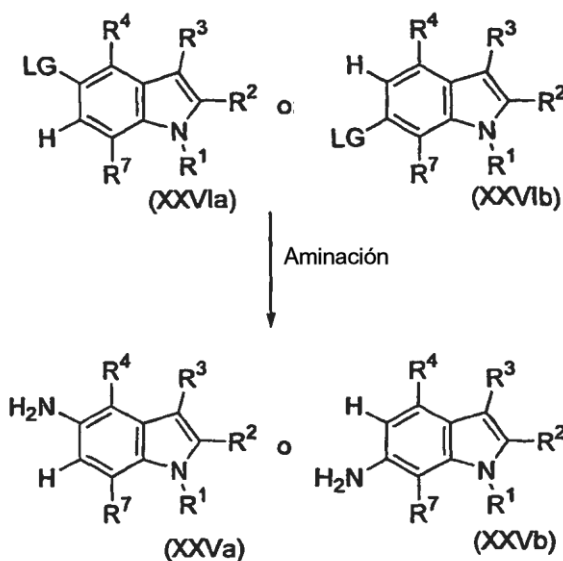
Un compuesto de fórmula XXVa o XXVb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^7 son según se definen en la fórmula I, puede prepararse mediante la reducción del grupo nitro de un compuesto de fórmula XXIVa o XXIVb, respectivamente, o un derivado adecuadamente protegido, bajo condiciones estándar como las mostradas en el Esquema 7. En un ejemplo, condiciones de reducción estándar incluyen el uso de SnCl_2 en un disolvente polar, tal como, por ejemplo, etanol, a temperaturas de reflujo. Alternativamente, un compuesto de fórmula XXVa o XXVb puede prepararse mediante la hidrogenación de un compuesto de fórmula XXIVa o XXIVb, respectivamente, usando un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón vegetal en etanol u otro disolvente o combinaciones de disolventes.

Esquema 7



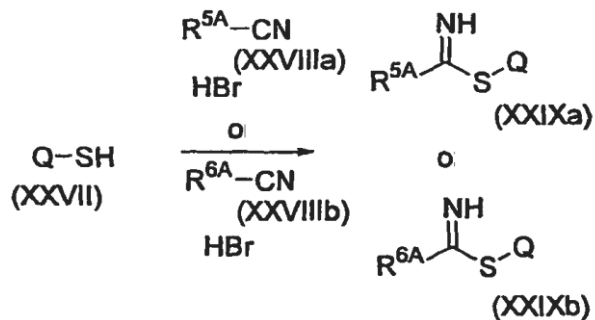
Según se muestra en el Esquema 8, un compuesto de fórmula XXVa o XXVb también puede prepararse mediante aminación catalizada por metal de un compuesto de fórmula XXVIa o XXVIb, respectivamente, donde LG es cloro, bromo, yodo o triflato (Wolfe, et ál. J. Org. Chem. 65:1158-1174, 2000) en presencia de un equivalente de amoníaco adecuado, tal como benzofenonaimina, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, F_3SiNH_2 , $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ o amida de litio (Huang y Buchwald, Org. Lett. 3(21): 3417-3419, 2001). Ejemplos de catalizadores metálicos adecuados incluyen, por ejemplo, un catalizador de paladio coordinado con ligandos adecuados. Alternativamente, un grupo de salida adecuado para la aminación catalizada por paladio puede ser nonaflato (Anderson, et ál., J. Org. Chem. 68:9563-9573, 2003) o ácido borónico (Antilla y Buchwald, Org. Lett. 3(13):2077-2079, 2001) cuando el metal es una sal de cobre, tal como acetato de $\text{Cu}(\text{II})$, en presencia de aditivos adecuados, tales como 2,6-lutidina. Un grupo de salida preferido es bromo en presencia de catalizador de paladio (0) o paladio (II). Catalizadores de paladio adecuados incluyen tris-dibencilidenacetona-dipaladio (Pd_2dba_3) y acetato de paladio (PdOAc_2), preferiblemente Pd_2dba_3 . Ligandos adecuados para el paladio pueden variar mucho y pueden incluir, por ejemplo, XantFos, BINAP, DPEfos, dppf, dppb, DPPP, (o-bifenil)- $\text{P}(\text{t-Bu})_2$, (o-bifenil)- $\text{P}(\text{Ci})_2$, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, $\text{P}(\text{Cy})_3$ y otros (Huang y Buchwald, Org. Lett. 3(21):3417-3419, 2001). Preferiblemente, el ligando es $\text{P}(\text{t-Bu})_3$. La aminación catalizada por Pd se realiza en un disolvente adecuado, tal como THF, dioxano, tolueno, xileno, DME y similares, a temperaturas entre temperatura ambiente y reflujo.

Esquema 8



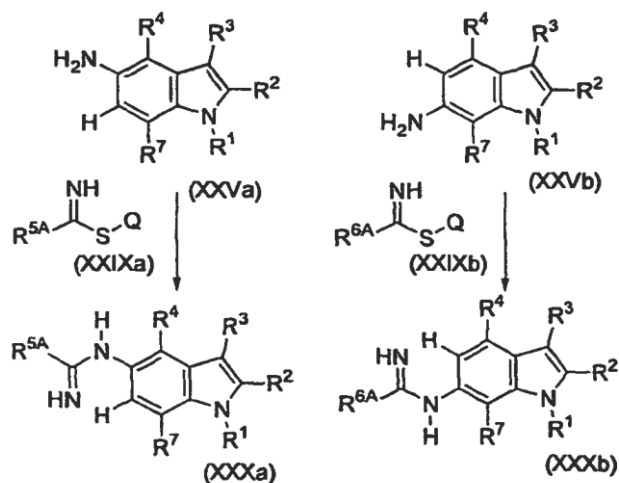
Los compuestos de fórmula XXIXa o XXIXb, donde cada uno de R^{5A} o R^{6A} es según se define en otra parte en la presente memoria y Q es un grupo arilo (p. ej., un grupo fenilo), un grupo alc(C₁)-arilo (p. ej., un grupo naftilmetilo), o un grupo alquilo (p. ej., un grupo metilo) bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse al hacer reaccionar un cianocompuesto de fórmula XXVIIIa o XXVIIIb con compuestos que contienen tiol de fórmula XXVII. Otros ejemplos de esta transformación se describen en la especialidad (véase, por ejemplo, Baati et ál., Synlett 6:927-9, 1999; EP 262873 1988, Collins et ál., J. Med. Chem. 41:15, 1998).

Esquema 9



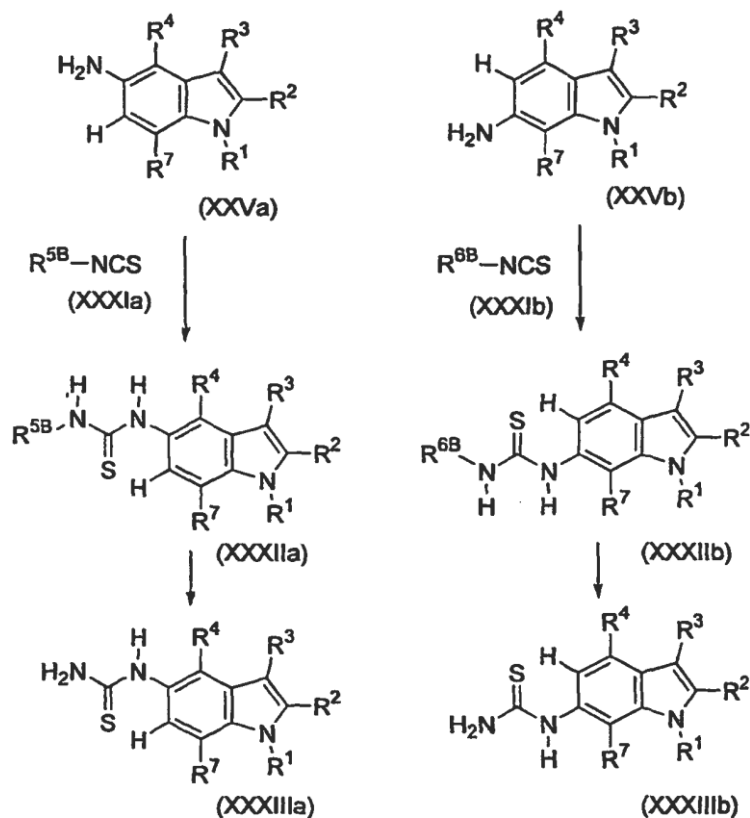
Según se muestra en el Esquema 10, un compuesto de fórmula XXXa o XXXb, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{6A} o R^7 son según se definen en otra parte en la presente memoria, puede prepararse al hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXVa o XXVb con un compuesto de fórmula XXIXa o XXIXb, respectivamente, donde Q se define como anteriormente.

Esquema 10



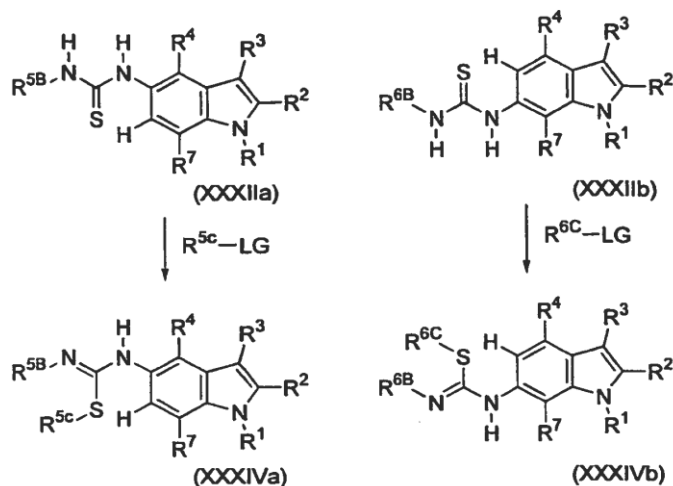
Según se muestra en el Esquema 11, un compuesto de fórmula XXXIIa o XXXIIb, donde R¹, R², R³, R⁴ o R⁷ son según se definen en otra parte en la presente memoria, puede prepararse al hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXVa o XXVb con un compuesto de fórmula XXXIa o XXXIb, respectivamente, donde R^{5B} o R^{6B} son alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alc(C₁₋₄)-arilo, heterociclilo C₂₋₉, alc(C₁₋₄)-heterociclilo, -C(O)-alquilo(C₁₋₆), -C(O)-arilo(C₆₋₁₀), -C(O)-alc(C₁₋₄)-arilo, -C(O)-heterociclilo(C₂₋₉) o -C(O)-alc(C₁₋₄)-heterociclilo. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o con calentamiento. Para preparar un compuesto de XXXIIIa o XXXIIIb, un compuesto de fórmula XXXIIa o XXXIIb, donde la tiourea está unida a un resto carbonilo, se hidroliza bajo condiciones estándar, tales como, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso en tetrahidrofurano.

Esquema 11



Según se muestra en el Esquema 12, un compuesto de fórmula XXXIIIa o XXXIIIb puede hacerse reaccionar adicionalmente con un agente alquilante, tal como, por ejemplo, R^{5C} -LG o R^{6C} -LG, donde R^{5C} o R^{6C} pueden ser alquilo C_{1-6} , alc(C_{1-4})-arilo o alc(C_{1-4})-heterociclilo y LG es un grupo de salida adecuado, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o sulfonato (p. ej., mesilato o tosilato).

5 Esquema 12



En algunos casos, las químicas esbozadas anteriormente pueden tener que modificarse, pongamos por caso, mediante el uso de grupos protectores para evitar reacciones secundarias debidas a grupos reactivos, tales como grupos reactivos ligados como sustituyentes. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales como los descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", McOmie, Ed., Plenum Press, 1973 y en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª Edición, 1999.

Los compuestos de la invención, y los productos intermedios en la preparación de los compuestos de la invención, pueden aislarse de sus mezclas de reacción y purificarse (si es necesario) usando técnicas convencionales, incluyendo extracción, cromatografía, destilación y recristalización.

La formación de una sal del compuesto deseado se consigue usando técnicas estándar. Por ejemplo, el compuesto neutro se trata con un ácido en un disolvente adecuado y la sal formada se aísla mediante filtración, extracción o cualquier otro método adecuado.

La formación de solvatos de los compuestos de la invención variará dependiendo del compuesto y el solvato. En general, los solvatos se forman al disolver el compuesto en el disolvente apropiado y aislar el solvato al enfriar o añadir un antidisolvente. Típicamente, el solvato se seca o se azeotropiza bajo condiciones ambiente.

La preparación de un isómero óptico de un compuesto de la invención puede realizarse mediante la reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados bajo condiciones de reacción que no provoquen la racemización. Alternativamente, los enantiómeros individuales pueden aislarse mediante la separación de una mezcla racémica usando técnicas estándar, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC quiral.

Un compuesto radiomarcado de la invención puede prepararse usando métodos estándar conocidos en la especialidad. Por ejemplo, puede incorporarse tritio en un compuesto de la invención usando técnicas estándar, tales como, por ejemplo, mediante la hidrogenación de un precursor adecuado para un compuesto de la invención usando tritio gaseoso y un catalizador. Alternativamente, un compuesto de la invención que contiene yodo radiactivo puede prepararse a partir del correspondiente derivado de trialquilestaño (adecuadamente trimetilestaño) usando condiciones de yodación estándar, tales como yoduro sódico [^{125}I] en presencia de cloramina-T en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida. El compuesto de trialquilestaño puede prepararse a partir del correspondiente compuesto halogenado, adecuadamente yodado, no radiactivo usando condiciones de estannilación catalizada con paladio estándar, tales como, por ejemplo, hexametildiestaño en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente inerte, tal como dioxano, y a temperaturas elevadas, adecuadamente 50-100°C.

Usos Farmacéuticos

La presente invención presenta todos los usos para un compuesto de fórmula I, incluyendo su uso en métodos terapéuticos, ya sea solo o en combinación con otra sustancia terapéutica, su uso en composiciones para inhibir la actividad de NOS, su uso en ensayos diagnósticos y su uso como herramientas de investigación.

- 5 Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de NOS útil, y por lo tanto son útiles para tratar o reducir el riesgo de enfermedades o afecciones que se mejoran mediante una reducción en la actividad de NOS. Tales enfermedades o afecciones incluyen aquellas en las que la síntesis o sobresíntesis de óxido nítrico representa un papel contributivo.

- 10 De acuerdo con esto, la presente invención presenta un medicamento que contiene una cantidad eficaz del compuesto de la invención para tratar una afección en un mamífero, en particular un ser humano, provocada por la acción de la óxido nítrico sintasa (NOS). Tales enfermedades o afecciones incluyen, por ejemplo, cefalea migrañosa con y sin aura, dolor neuropático, cefalea crónica de tipo tensional, dolor crónico, lesión aguda de la médula espinal, neuropatía diabética, nefropatía diabética, una enfermedad inflamatoria, apoplejía, lesión por reperfundición, trauma de cabeza, choque cardiogénico, daño neurológico asociado a CABG, HCA, demencia asociada al sida, neurotoxicidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ALS, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, neurotoxicidad asociada a metanfetamina, adicción a drogas, tolerancia, dependencia, hiperalgesia o abstinencia inducida a morfina/opiáceos, tolerancia, dependencia o abstinencia de etanol, epilepsia, ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, y psicosis. En particular, los indoles sustituidos en 3,5 de la invención son particularmente útiles para tratar la migraña, con o sin aura, y la cefalea crónica de tipo tensional (CTTH) y para la profilaxis de la migraña.
- 20

Sigue un sumario y una base para la conexión entre la inhibición de NOS y algunas de estas afecciones.

Migraña

- La primera observación por parte de Asciano Sobrero en 1847 de que pequeñas cantidades de nitroglicerina, un agente liberador de NO, provocan una fuerte cefalea condujo a la hipótesis de migraña por óxido nítrico (Olesen et ál., Cefalagia 15:94-100, 1995). Se sabe que los agonistas de 5HT_{1D/1B} serotoninérgicos, tales como sumatriptano, que se usan clínicamente en el tratamiento de la migraña, evitan la depresión de extensión cortical en el cerebro lisencefálico y girencefálico durante el ataque de migraña, un proceso que da como resultado una amplia liberación de NO. En efecto, se ha observado que el sumatriptano modifica los niveles de NO corticales potenciados artificialmente después de la infusión de trinitrato de glicerilo en ratas (Read et ál., Brain Res. 847:1-8, 1999; ibíd., 870(1-2):44-53, 2000). En un ensayo clínico doblemente enmascarado aleatorizado en seres humanos para la migraña, se observaba una velocidad de respuesta de 67% después de una sola administración i.v. de hidrocloreuro de L-NG-metilarginina (L-NMMA, un inhibidor de NOS). El efecto no se atribuía a una simple vasoconstricción ya que no se observaba efecto sobre la velocidad determinada por Doppler intracraneal en la arteria cerebral media (Lassen et ál., Lancet 349:401-402, 1997). En un estudio piloto abierto que usaba la hidroxibalamina eliminadora de NO, se observó una reducción en la frecuencia del ataque de migraña de 50% en el 53% de los pacientes y también se observó una reducción en la duración total de los ataques de migraña (van der Kuy et ál., Cefalgia 22(7): 513-519, 2002).
- 35

Migraña con Alodinia

- Los estudios clínicos han mostrado que tanto como 75% de los pacientes desarrollan alodinia cutánea (sensibilidad exagerada de la piel) durante los ataques de migraña y que su desarrollo durante la migraña es perjudicial para la acción antimigrañosa de agonistas de 5HT_{1B/1D} de triptano (Burstein et ál., Ann. Neurol. 47:614-624, 2000; Burstein et ál., Brain, 123:1703-1709, 2000). Aunque la administración temprana de triptanos tales como sumatriptano puede terminar con el dolor de la migraña, la intervención tardía con sumatriptano es incapaz de terminar con el dolor de la migraña o invertir la sensibilidad exagerada de la piel en pacientes con migraña ya asociada con alodinia (Burstein et ál., Ann. Neurol. DOI: 10.1002/ana. 10785, 2003; Burstein y Jakubowski, Ann. Neurol., 55: 27-36, 2004). El desarrollo de la sensibilidad periférica y central se correlaciona con las manifestaciones clínicas de la migraña. En pacientes con migraña, se presenta palpitación 5-20 minutos después del comienzo de la cefalea, mientras que la alodinia cutánea empieza entre los 20-120 minutos (Burstein et ál., Brain, 123:1703-1709, 2000). En la rata, la sensibilización periférica inducida experimentalmente de nociceptores meníngeos se produce dentro de los 5-20 minutos después de aplicar una sopa inflamatoria (I.S.) a la dura (Levy y Strassman, J. Physiol., 538:483-493, 2002), mientras que la sensibilización central de neuronas trigeminovasculares se desarrolla entre los 20-120 minutos (Burstein et ál., J. Neurofysiol. 79:964-982, 1998) después de la administración de la I.S. Efectos paralelos sobre la administración temprana o tardía de triptanos antimigrañosos como sumatriptano sobre el desarrollo de la sensibilización central se han demostrado en la rata (Burstein y Jakubowski, véase anteriormente). Así, el
- 50

sumatriptano temprano pero no el tardío evita el incremento a largo plazo en la actividad espontánea inducida por I.S. en neuronas trigeminovasculares centrales (una correlación clínica de la intensidad del dolor de la migraña). Además, la intervención tardía con sumatriptano en ratas no evitaba la sensibilidad neuronal inducida por I. S. a la estimulación mecánica en la piel periorbital, ni disminuía el umbral al calor (una correlación clínica de pacientes con alodinia mecánica y térmica en el área periorbital). En contraste, el sumatriptano temprano impedía que la I. S. indujera hipersensibilidad tanto térmica como mecánica. Después del desarrollo de la sensibilización central, la intervención tardía con sumatriptano invierte el aumento de campos receptivos duros e incrementa en sensibilidad a la indentación dural (una correlación clínica de la palpación dolorosa exacerbada por inclinación) mientras que la intervención temprana impide su desarrollo.

Estudios previos sobre compuestos para la migraña tales como sumatriptano (Kaube et ál., Br. J. Pharmacol. 109:788-792, 1993), zolmitriptano (Goadsby et ál., Pain 67:355-359, 1996), naratriptano (Goadsby et ál., Br. J. Pharmacol., 328:37-40, 1997), rizatriptano (Cumberbatch et ál., Eur. J Pharmacol., 362:43-46, 1998) o L-471-604 (Cumberbatch et ál., Br. J. Pharmacol. 126:1478-1486, 1999) examinaban sus efectos sobre neuronas trigeminovasculares centrales no sensibilizadas (bajo condiciones normales) y así no se reflejan en sus efectos bajo las condiciones patofisiológicas de la migraña. Aunque los triptanos son eficaces para terminar con la palpación de la migraña ya se administren tempranamente o tardíamente, la acción periférica del sumatriptano es incapaz de terminar con el dolor migrañoso con alodinia después de la intervención tardía a través de los efectos de la sensibilización central de neuronas trigeminovasculares. Las limitaciones de los triptanos sugieren que puede alcanzarse una mejora en el tratamiento del dolor migrañoso al utilizar fármacos que pueden abortar la sensibilización central en marcha, tales como los compuestos de la presente invención.

Se ha mostrado que la nitroglicerina sistémica incrementa los niveles de nNOS y las neuronas inmunorreactivas a Fos (una activación neuronal con marcador) en el núcleo caudal trigeminal de la rata después de 4 horas, sugiriendo que el NO probablemente media en la sensibilización central de neuronas trigeminales (Pardutz et ál., Neuroreport 11(14):3071-3075, 2000). Además, el L-NAME puede atenuar la expresión de Fos en el núcleo caudal trigeminal después de una estimulación eléctrica prolongada (2 h) del seno sagital superior (Hoskin et ál. Neurosci. Lett. 266(3):173-6, 1999). Tomados junto con la capacidad de los inhibidores de NOS para abortar el ataque migrañoso agudo (Lassen et ál., Cefalalgia 18(1):27-32, 1998), los compuestos de la invención, solos o en combinación con otros agentes antinociceptivos, representan excelentes posibles terapéuticas para abortar la migraña en pacientes después del desarrollo de alodinia.

Cefalea Crónica (CTTH)

El NO contribuye a la transmisión sensorial en el sistema nervioso periférico (Aley et ál., J. Neurosci. 1:7008-7014, 1998) y central (Meller y Gebhart, Pain 52:127-136, 1993). Una evidencia experimental sustancial indica que la sensibilización central, generada por entrada nociceptiva prolongada desde la periferia, incrementa la excitabilidad de las neuronas en el SNC y está provocada por, o asociada con, un incremento en la activación de NOS y la síntesis de NO (Bendtsen, Cefalalgia 20:486-508, 2000; Woolf y Salter, Science 288:1765-1769, 2000). Se ha observado que la infusión experimental del donante de NO, trinitrato de glicerilo, induce cefalea en los pacientes. En un estudio doblemente enmascarado, los pacientes con cefalea crónica de tipo tensional que reciben L-NMMA (un inhibidor de NOS) tenían una reducción significativa en la intensidad de la cefalea (Ashina y Bendtsen, J. Headache Pain 2:21-24, 2001; Ashina et ál., Lancet 243(9149):287-9, 1999). Así, los inhibidores de NOS de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la cefalea crónica de tipo tensional.

Lesión Aguda de la Médula Espinal, Dolor Crónico o Neuropático

En los seres humanos, el NO provoca dolor durante la inyección intracutánea (Holthusen y Arndt, Neurosci. Lett. 165:71-74, 1994), mostrando así una implicación directa del NO en el dolor. Por otra parte, los inhibidores de NOS tienen poco o ningún efecto sobre la transmisión nociceptiva bajo condiciones normales (Meller y Gebhart, Pain 52:127-136, 1993). El NO está implicado en la transmisión y la modulación de la información nociceptiva a nivel periférico, de la médula espinal y supraespinal (Duarte et ál., Eur. J. Pharmacol. 217:225-227, 1992; Haley et ál., Neuroscience 31:251-258, 1992). Las lesiones o disfunciones en el SNC pueden conducir al desarrollo de síntomas de dolor crónico, conocido como dolor central, e incluye dolor espontáneo, hiperalgesia y alodinia mecánica y por frío (Pagni, Textbook of Pain, Churchill Livingstone, Edimburgo, 1989, pp. 634-655; Tasker En: The Management of Pain, pp. 264-283, J.J. Bonica (Ed.), Lea y Febiger, Filadelfia, PA, 1990; Casey, Pain and Central Nervous System Disease: The Central Pain Syndromes, pp. 1-11 K.L. Casey (Ed.), Raven Press, Nueva York, 1991). Se ha demostrado que la administración sistémica (i. p.) de los inhibidores de NOS 7-NI y L-NAME alivia síntomas similares a alodinia crónica en ratas con lesión de la médula espinal (Hao y Xu, Pain 66:313-319, 1996). Los efectos del 7-NI no estaban asociados con un efecto sedante significativo y se invirtieron mediante L-arginina (precursor de NO). Se cree que el mantenimiento de la hiperalgesia térmica está mediado por óxido nítrico en la médula espinal lumbar y puede bloquearse mediante la administración intratecal de un inhibidor de óxido nítrico sintasa como L-NAME o el inhibidor de guanilato ciclasa soluble azul de metileno (Neuroscience 50 (1): 7-10, 1992). Así, los inhibidores de NOS de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del dolor crónico o neuropático.

Neuropatía Diabética

- El metabolito poliamínico endógeno agmatina es un metabolito de arginina que es tanto un inhibidor de NOS como un antagonista de canales de N-metil-D-aspartato (NMDA). La agmatina es eficaz tanto en el modelo de ligación de los nervios espinales (SNL) de dolor neuropático como en el modelo con estreptozotocina de neuropatía diabética (Karadag et ál., Neurosci. Lett. 339(1): 88-90, 2003). Así, los compuestos que poseen actividad inhibidora de NOS, tales como, por ejemplo, un compuesto de fórmula I, una combinación de un inhibidor de NOS y un antagonista de NMDA, deben ser eficaces para tratar la neuropatía diabética y otras afecciones de dolor neuropático.

Enfermedades Inflamatorias y Neuroinflamación

- El LPS, una herramienta farmacológica muy conocida, induce la inflamación en muchos tejidos y activa NFκB en todas las regiones del cerebro cuando se administra intravenosamente. También activa genes proinflamatorios cuando se inyecta localmente en el cuerpo estriado (Stem et ál., J. Neuroimmunology, 109:245-260, 2000). Recientemente, se ha mostrado que tanto el antagonista del receptor de NMDA MK801 como el inhibidor de nNOS selectivo cerebral 7-NI reducen ambos la activación de NFκB en el cerebro y así revelan un claro papel para la ruta del glutamato y el NO en la neuroinflamación (Glezer et ál., Neuropharmacology 45(8): 1120-1129, 2003). Así, la administración de un compuesto de la invención, bien solo o bien en combinación con un antagonista de NMDA, debe ser eficaz para tratar enfermedades que surgen de la neuroinflamación.

Apoplejía y Lesión por reperfusión

- El papel del NO en la isquemia cerebral puede ser protector o destructivo dependiendo de la fase de evolución del proceso isquémico y del compartimento celular que produce NO (Dalkara et ál., Brain Pathology 4:49, 1994). Aunque el NO producido por eNOS es probablemente beneficioso al actuar como un vasodilatador para mejorar el flujo sanguíneo hacia el área afectada (Huang et ál., J. Cereb. Blood Flow Metab. 16: 981, 1996), el NO producido por nNOS contribuye al deterioro metabólico inicial de la penumbra isquémica, dando como resultado infartos mayores (Hara et ál., J. Cereb. Blood Flow Metab. 16:605, 1996). El desarreglo metabólico que se produce durante la isquemia y la reperfusión subsiguiente da como resultado la expresión y la liberación de varias citoquinas que activan iNOS en varios tipos de células incluyendo algunas del sistema nervioso central. El NO puede producirse a niveles citotóxicos por iNOS, y los niveles incrementados de iNOS contribuyen al daño progresivo de los tejidos en la penumbra, conduciendo a infartos mayores (Parmentier et ál., Br. J. Pharmacol. 127:546, 1999). Se ha mostrado que la inhibición de i-NOS mejora el daño isquémico cerebral en ratas (Am. J. Physiol. 268:R286, 1995).

- Se ha mostrado que se observa un efecto neuroprotector sinérgico durante la administración combinada de un antagonista de NMDA (p. ej. MK-801 o LY29355 8) con inhibidores selectivos de nNOS (7-NI o ARL17477) en la isquemia cerebral global (Hicks et ál., Eur. J. Pharmacol. 381:113-119, 1999). Así, los compuestos de la invención, administrados bien solos o bien en combinación con antagonistas de NMDA, o compuestos que poseen actividad de nNOS/NMDA mixta, pueden ser eficaces para tratar afecciones de apoplejía y otros trastornos neurodegenerativos.

Complicaciones Resultantes de la Cirugía de Bypass de Arterias Coronarias

- El daño cerebral y la disfunción cognitiva todavía permanecen como una complicación principal de pacientes que se someten a cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG) (Roch et ál., N. Eng. J. Med. 335:1857-1864, 1996; Shaw et ál., Q. J. Med. 58: 59-68, 1986). Este deterioro cerebral después de la cirugía es un resultado de isquemia procedente de microembolismo cerebral preoperatorio. En un ensayo aleatorizado del antagonista de NMDA remacemida, los pacientes mostraban una mejora posoperatoria global en la capacidad de aprendizaje además de déficits reducidos (Arrowsmith et ál., Stroke 29:2357-2362, 1998). Dada la implicación de la excitotoxicidad producida por una liberación excesiva de glutamato y aflujo de calcio, se espera que un agente neuroprotector, tal como un compuesto de la invención o un antagonista de NMDA, bien solo o bien en combinación, pueda tener un efecto beneficioso que mejore los resultados neurológicos después de CABG.

Demencia Asociada al Sida

- La infección por HIV-1 puede dar lugar a demencia. La proteína de cubierta del HIV-1 gp-120 destruye neuronas en cultivos corticales primarios a bajos niveles picomolares y requiere glutamato y calcio externos (Dawson et ál., 90(8):3256-3259, 1993). Esta toxicidad puede atenuarse mediante la administración de un compuesto de la invención, bien solo o bien en combinación con otro agente terapéutico, tal como, por ejemplo, un antagonista de NMDA.
- Ejemplos de antagonista de NMDA útil para cualquiera de las combinaciones de la invención incluyen aptiganel; besonprodilo; budipina; conantoquina G; delucemina; dexanabinol; felbamato; fluorofelbamato; gaciclidina; glicina; ipenoxazona; kaitocefalina; lanicemina; licostinel; midafotel; milnaciprano; neramexano; orfenadrina; remacemida; topiramato; ácido (αR)-α-amino-5-cloro-1-(fosfonometil)-1H-bencimidazol-2-propanoico; ácido 1-

aminociclopentanocarboxílico; ácido [5-(aminometil)-2-[[[(5S)-9-cloro-2,3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-1H-5H-pirido[1,2,3-de]quinoxalin-5-il]acetil]amino]fenoxi]-acético; ácido α -amino-2-(2-fosfonoetil)-ciclohexanopropanoico; ácido α -amino-4-(fosfonometil)-bencenoacético; ácido (3E)-2-amino-4-(fosfonometil)-3-heptenoico; ácido 3-[(1E)-2-carboxi-2-feniletetil]-4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico; sal de 5-óxido de 8-cloro-2,3-dihidropiridazino[4,5-b]quinolina-1,4-diona con 2-hidroxi-N,N,N-trimetil-etanaminio; N-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-(metiltio)fenil]-guanidina; N'-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-[(R)-metilsulfinil]fenil]-guanidina; ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-9-metil-2,3-dioxo-1H-indeno[1,2-b]pirazin-9-acético; ácido 7-clorotioquinurénico; ácido (3S,4aR,6S,8aR)-decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolincarboxílico; (-)-6,7-dicloro-1,4-dihidro-5-[3-(metoximetil)-5-(3-piridinil)-4-H-1,2,4-triazol-4-il]-2,3-quinoxalinadiona; ácido 4,6-dicloro-3-[(E)-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)metil]-1H-indol-2-carboxílico; ácido (2R,4S)-rel-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-[[[fenilamino]carbonil]amino]-2-quinolincarboxílico; (3R,4S)-rel-3,4-dihidro-3-[4-hidroxi-4-(fenilmetil)-1-piperidinil]-2H-1-benzopiran-4,7-diol; 2-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-acetamida; 1,4-dihidro-6-metil-5-[(metilamino)metil]-7-nitro-2,3-quinoxalinadiona; ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]-fosfónico; (2R,6S)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-3-[(2S)-2-metoxipropil]-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocin-9-ol; ácido 2-hidroxi-5-[[[pentafluorofenil]metil]amino]-benzoico; 1-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-4-[(4-metilfenil)metil]-4-piperidinol; 1-[4-(1H-imidazol-4-il)-3-butinil]-4-(fenilmetil)-piperidina; 2-metil-6-(feniletinil)-piridina; 3-(fosfonometil)-L-fenilalanina y 3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-N-fenil-1H,5H-pirido[1,2,3-de]quinoxalin-5-acetamida o los descritos en las Patentes de EE. UU. Nº 6.071.966, 6.034.134 y 5.061.703.

Choque Cardiogénico

El choque cardiogénico (CS) es la principal causa de muerte para pacientes con infarto de miocardio agudo que es coherente con niveles incrementados de NO y citoquinas inflamatorias. Los niveles altos de NO y peroxinitrito tienen muchos efectos, incluyendo una inhibición directa sobre la contractibilidad miocárdica, supresión de la respiración mitocondrial en el miocardio, alteración en el metabolismo de la glucosa, sensibilidad reducida a catecolamina e inducción de vasodilatación sistémica (Hochman, Circulation 107:2998, 2003). En un estudio clínico en 11 pacientes con choque persistente, la administración del inhibidor de NOS L-NMMA daba como resultado incrementos en la producción de orina y la presión sanguínea y el grado de supervivencia de 72% hasta los 30 días (Cotter et ál., Circulation 101:1258-1361, 2000). En un ensayo aleatorizado de 30 pacientes, se presentaba que el L-NAME reducía la mortalidad de los pacientes de 67% a 27% (Cotter et ál., Eur. Heart. J. 24(14):1287-95, 2003). De forma similar, la administración de un compuesto de la invención, bien solo o bien en combinación con otro agente terapéutico, puede ser útil para el tratamiento del choque cardiogénico.

Ansiedad y Depresión

Estudios recientes de ratas y ratones en la prueba de natación forzada (FST) indican que los inhibidores de NOS tienen actividad antidepresiva en ratones (Harkin et ál. Eur. J. Farm. 372:207-213, 1999) y que su efecto está mediado por un mecanismo dependiente de serotonina (Harkin et ál., Neuropharmacology 44(5):616-623, 1993). El 7-NI demuestra actividad ansiolítica en la prueba del laberinto en forma de signo más en ratas (Yildiz et ál., Pharmacology, Biochemistry and Behavior 65:199-202, 2000), mientras que el inhibidor de nNOS selectivo TRIM es eficaz tanto en el modelo de FST de depresión y ansiedad como en la prueba de compartimentos iluminado-oscuro (Volke et ál., Behavioral Brain Research 140(1-2):141-7, 2003). La administración de un compuesto de la invención a un individuo afectado, bien solo o bien en combinación con otro agente terapéutico, tal como, por ejemplo, un antidepresivo, puede ser útil para el tratamiento de la ansiedad o la depresión.

Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención

La atención no selectiva (NSA) a estímulos ambientales en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y de baja excitabilidad de Nápoles (NHE) se ha usado como un modelo animal del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) (Aspide et ál., Behav. Brain Res. 95(1):23-33, 1998). Estos animales genéticamente alterados muestran episodios incrementados de alzado que tienen una duración más corta que la observada en animales normales. Una sola inyección de L-NAME a 10 mg/kg producía un incremento en la duración de los alzados. De forma similar, usando el 7-NINA más selectivo neuronalmente, se observaba un incremento en la duración de los alzados después de una administración rápida (i.p.), mientras que una dosis de una sola liberación de liberación lenta un una dosis de liberación múltiple rápida (s.c. en DMSO) daba como resultado el efecto opuesto. Así, la administración de un compuesto de la invención puede ser útil para el tratamiento del ADHD.

Psicosis

La fenciclidina (PCP) es un bloqueador de canales de NMDA no competitivo que produce efectos secundarios de comportamiento en el ser humano y en animales, coherentes con los observados en pacientes con psicosis. En dos modelos animales de psicosis, el inhibidor selectivo de nNOS AR-R17477 antagoniza la hiperlocomoción inducida por PCP y el déficit inducido por PCP en la inhibición del susto como respuesta a un estímulo acústico (Johansson et ál., Pharmacol. Toxicol. 84(5):226-33, 1999). Estos resultados sugieren la implicación de nNOS en la psicosis. Por lo tanto, la administración de un compuesto de la invención a un individuo afectado puede ser útil para el tratamiento de esta o enfermedades o trastornos relacionados.

Trauma de cabeza

El mecanismo del daño neurológico en pacientes con trauma de cabeza es paralelo al de la apoplejía y está relacionado con aflujo de calcio excitotóxico procedente de una liberación excesiva de glutamato, estrés oxidativo y producción de radicales libres a partir de disfunción mitocondrial e inflamación (Drug & Market Development 9(3):60-63, 1998). Los animales tratados con inhibidores de óxido nítrico sintasa, tales como 7-NI y 3-bromo-7-nitroindazol, han mostrado una mejora en los déficits neurológicos después de una lesión cerebral traumática (TBI) experimental (Mesenge et ál., J. Neurotrauma 13:209-14, 1996). La administración de un compuesto de la invención a un individuo afectado también puede ser útil para el tratamiento del daño neurológico en lesiones por trauma de cabeza.

Ataque Cardíaco Hipotérmico

El ataque cardíaco hipotérmico (HCA) es una técnica usada para proteger del daño isquémico durante la cirugía cardíaca cuando el cerebro es sensible al daño durante el período de interrupción del flujo sanguíneo. Se han usado diversos agentes neuroprotectores como agentes adyuvantes durante el HCA y se predice que reducir la producción de óxido nítrico durante el HCA da como resultado mejoras en la función neurológica. Esto se basa en estudios previos que mostraban que la excitotoxicidad del glutamato representa un papel en el daño neurológico inducido por HCA (Redmond et ál., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107:776-87, 1994; Redmond et al., Ann. Thorac. Surg. 59:579-84, 1995) y que el NO media en la excitotoxicidad del glutamato (Dawson y Snyder, J. Neurosci. 14:5147-59, 1994). En un estudio de 32 perros que se someten a 2 horas de HCA a 18°C, se observó que un inhibidor de NOS neuronal reducía la producción cerebral de NOS, reducía significativamente la necrosis neuronal y daba como resultado una función neurológica superior con relación a los controles (Tseng et ál., Ann. Thorac. Surg. 67:65-71, 1999). La administración de un compuesto de la invención también puede ser útil para proteger a los pacientes del daño isquémico durante la cirugía cardíaca.

Neurotoxicidad y Enfermedades Neurodegenerativas

La disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad de glutamato y el daño oxidativo inducido por radicales libres parecen ser la patogénesis subyacente de muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Alzheimer (AD) y enfermedad de Huntington (HD) (Schulz et ál., Mol. Cell. Biochem. 174 (1-2):193-197, 1997; Beal, Ann. Neurol. 38:357-366, 1995), y el NO es un mediador primario en estos mecanismos. Por ejemplo, se mostraba por Dawson et ál., en PNAS 88(14):6368-6371, 1991, que inhibidores de NOS como 7-NI y L-NAME previenen la neurotoxicidad provocada por N-metil-D-aspartato y aminoácidos excitadores relacionados.

(a) Enfermedad de Parkinson

Los estudios han mostrado que el NO representa un papel importante en la neurotoxicidad por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un modelo animal comúnmente usado de la enfermedad de Parkinson (Matthews et ál., Neurobiology of Disease 4: 114-121, 1997). La MPTP es convertida en MPP⁺ por MAO-B y es rápidamente captada por el transportador de dopamina hacia la mitocondria de neuronas que contienen dopamina con la activación subsiguiente de nNOS que da como resultado la muerte neuronal. Ratones mutantes que carecen del gen de nNOS, pero no del gen de eNOS, tienen lesiones reducidas en la sustancia negra después de inyección de MPP⁺ en el cuerpo estriado. En estudios en primates, el 7-NI ejerce un profundo efecto neuroprotector y antiparkinsoniano después de estimulación con MPTP (Hantraye et ál., Nature Med. 2:1017-1021, 1996) como lo hacía el inhibidor no específico L-NAME (T. S. Smith et ál. Neuroreport 1994, 5, 2598-2600).

(b) Enfermedad de Alzheimer (AD)

La patología de la AD está asociada con placas de β -amiloide infiltradas con microglía y astrocitos activados. Cuando microglías de rata cultivadas se exponen a beta-amiloide, hay una liberación microglial prominente de óxido nítrico, especialmente en presencia de gamma-interferón (Goodwin et ál., Brain Research 692(1-2):207-14, 1995). En cultivos neuronales corticales, el tratamiento con inhibidores de óxido nítrico sintasa proporciona neuroprotección contra toxicidad provocada por beta-amiloide humano (Resink et ál., Neurosci. Abstr. 21:1010, 1995). De acuerdo con la hipótesis del glutamato de excitotoxicidad en trastornos neurodegenerativos, el antagonista de NMDA débil amantadina incrementa la esperanza de vida de pacientes con PD (Uitti et ál., Neurology 46(6):1551-6, 1996). En un estudio preliminar controlado por placebo de pacientes con demencia vascular o de tipo alzheimer, el antagonista de NMDA memantina estaba asociado con puntuaciones mejoradas de Clinical Global Impression of Change and Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (Winblad y Poritis, Int. J. Geriatr. Psychiatry 14:135-46, 1999).

(c) Esclerosis Lateral Amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS) es una enfermedad neurodegenerativa letal caracterizada por una muerte neuronal motriz selectiva. La evidencia acumulativa sugiere que la patogénesis de la ALS es la depuración insuficiente de glutamato a través del transportador de glutamato, y la distribución específica de receptores de AMPA permeables a Ca^{2+} en neuronas motrices espinales indica una neurotoxicidad inducida por glutamato. Se encuentra inmunorreactividad a nNOS incrementada en las médulas espinales (Sasaki et ál., *Acta Neuropathol. (Berl)* 101(4):351-7, 2001) y las células gliales (Anneser et ál., *Exp. Neurol.* 171(2):418-21, 2001) de pacientes con ALS, que implican al NO como un factor importante en la patogénesis de la ALS.

(d) Enfermedad de Huntington

La patogénesis de la enfermedad de Huntington (HD) que surge de una mutación en la proteína Htt está conectada con la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la apoptosis, en todos los cuales el NO excesivo tiene un papel claro (Peterson et ál., *Exp. Neurol.* 157: 1-18, 1999). El daño oxidativo es una de las principales consecuencias de defectos en el metabolismo energético y está presente en modelos de HD después de la inyección de excitotoxinas e inhibidores mitocondriales (A. Petersen et ál., *Exp. Neurol.* 157:1-18, 1999). Esta disfunción mitocondrial está asociada con la pérdida neuronal selectiva y progresiva en la HD (Brown et ál., *Ann. Neurol.* 41:646-653, 1997). El NO puede deteriorar directamente el complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial (Calabrese et ál., *Neurochem. Res.* 25:1215-41, 2000). Las neuronas espinosas del medio estriado parecen ser el objetivo primario para la generación de la disfunción motriz en la HD. La hiperfosforilación y la activación de receptores de NMDA en estas neuronas participan probablemente en la generación de la disfunción motriz. Se ha observado clínicamente que el antagonista de NMDA amantadina mejora disquinesias coreiformes en la HD (Verhagen Metman et ál., *Neurology* 59:694-699, 2002). Dado el papel de la nNOS en la neurotoxicidad mediada por NMDA, se espera que los inhibidores de nNOS, especialmente aquellos con nNOS/NMDA mixtos, o combinaciones de fármacos con actividad de nNOS y NMDA también sean útiles para mejorar los efectos y/o el avance de la HD. Por ejemplo, el pretratamiento de ratas con 7-nitroindazol atenúa las lesiones en el cuerpo estriado provocadas por inyecciones estereotáxicas de malonato, una lesión que conduce a una afección que se asemeja a la enfermedad de Huntington (Hobbs et. ál., *Ann. Rev. Farm. Tox.* 39: 191-220, 1999). En un modelo de ratón transgénico R6/1 de HD que expresa un exón 1 de htt mutada humana, una repetición de 116 CAG, los ratones a las 11, 19 y 35 semanas muestran un incremento progresivo en la peroxidación de lípidos con niveles normales de superóxido dismutasa (SOD) a las 11 semanas similar al de ratones silvestres (WT); un nivel máximo a las 19 semanas, por encima del observado en ratones WT y correspondiente a la fase temprana de avance de la enfermedad; y finalmente, niveles decrecientes a las 35 semanas por debajo de los observados en ratones WT (Pérez-Sevriano et ál., *Brain Res.* 951:36-42, 2002). El incremento en la actividad de SOD es atribuible a un mecanismo neuroprotector compensatorio, con niveles decrecientes a las 35 semanas correspondientes a un mecanismo protector erróneo. Concomitantes con los niveles de SOD, los niveles de NOS dependiente de calcio eran iguales para ratones de 11 semanas en ratones tanto WT como R6/1, pero se incrementaba significativamente a las 19 semanas y disminuía a las 35 semanas con relación a ratones de control WT. Los niveles de expresión de nNOS también se incrementaban drásticamente con relación a los controles a las 19 semanas pero se disminuían significativamente con relación a los controles a las 35 semanas. No se observaban diferencias significativas en los niveles de expresión de eNOS, ni podía detectarse proteína de iNOS durante el avance de la enfermedad. La expresión fenotípica progresiva de la enfermedad, que se medía por una pérdida de peso incrementada, comportamiento de abrazo de las patas y movimientos horizontales y verticales, es coherente con cambios en la actividad de NOS y la expresión de nNOS. Finalmente, los efectos de la administración de L-NAME tanto a ratones con HD transgénicos R6/2 como a ratones WT mostraban niveles mejorados de comportamiento de abrazo con una dosis de 10 mg/kg similar a los controles, que empeoraba a la dosis más alta de 500 mg/kg (Deckel et ál., *Brain Res.* 919 (1):70-81, 2001). Una mejora en el incremento de peso en ratones con HD también era significativa a la dosis de 10 mg/kg, pero disminuía con relación a los controles a niveles de dosis altos de L-NAME. Estos resultados demuestran que la administración de una dosis apropiada de un inhibidor de NOS, tal como, por ejemplo, un compuesto de la invención, puede ser beneficiosa en el tratamiento de la HD.

(e) Esclerosis Múltiple (MS)

La MS es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC que implica citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Muchos estudios sugieren que el NO y su derivado reactivo peroxinitrito están implicados en la patogénesis de la MS (Acar et ál. *J. Neurol.* 250(5):588-92, 2003; Calabrese et ál., *Neurochem. Res.* 28(9):1321-8, 2003). En la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de MS, los niveles de nNOS están ligeramente incrementados en la médula espinal de ratas con EAE y el tratamiento con 7-nitroindazol da como resultado un retardo significativo en el comienzo de la parálisis por EAE (Shin, *J. Vet. Sci.* 2(3): 195-9, 2001).

(f) Neurotoxicidad Inducida por Metanfetamina

La metanfetamina es neurotóxica al destruir terminaciones nerviosas dopaminérgicas in vivo. Se ha mostrado que la neurotoxicidad inducida por metanfetamina puede atenuarse mediante tratamiento con inhibidores de NOS in vitro (Sheng et ál., Ann. N. Y. Acad. Sci. 801:174-186, 1996) y en modelos animales in vivo (Itzhak et ál., Neuroreport 11(13):2943-6, 2000). De forma similar, el inhibidor selectivo de nNOS AR-17477AR, en 5 mg/kg s.c. en ratones, era capaz de prevenir la pérdida inducida por metanfetamina de la proteína neurofilamentosa NF68 en cerebro de ratón y prevenir la pérdida de dopamina y ácido homovainílico (HVA) del cuerpo estriado (Sanchez et ál., J. Neurochem. 85(2):515-524, 2003).

La administración de un compuesto de la invención, bien solo o bien en combinación con otro agente terapéutico, tal como, por ejemplo, un antagonista de NMDA, puede ser útil para la protección o el tratamiento de cualquiera de las enfermedades neurodegenerativas descritas en la presente memoria. Además, los compuestos de la invención pueden probarse en ensayos estándar usados para determinar la neuroprotección (véase, por ejemplo, Am. J. Physiol. 268:R286, 1995).

Dependencias de Productos Químicos y Adicciones a Drogas (p. ej., dependencias de drogas, alcohol y nicotina)

Una etapa clave en el proceso de recompensa y dependencia inducidas por drogas es la regulación de la liberación de dopamina de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. La aplicación crónica de cocaína altera la expresión de la proteína clave que controla el nivel sináptico de dopamina - el transportador de dopamina (DAT).

(a) Adicción a Cocaína

Los estudios han mostrado que los animales se autoadministran fehacientemente estimulantes intravenosamente y que la dopamina es crítica en sus efectos de refuerzo. Recientemente, se ha mostrado que las neuronas que contienen NO se colocan con dopamina en áreas del cuerpo estriado y el área tegmental ventral y que el NO puede modular la liberación de dopamina (DA) provocada por estimulantes. La administración de antagonistas del receptor de dopamina D1 disminuye los niveles de tinción de NADPH-diaforasa del cuerpo estriado, un marcador para la actividad de NOS, mientras que los antagonistas de D2 producen el efecto opuesto. La L-arginina, el sustrato de NOS, también es un potente modulador de la liberación de DA. Además, múltiples agentes que generan NO incrementan la descarga de DA o inhiben la reabsorción tanto in vitro como in vivo. Se ha mostrado que L-NAME altera significativamente el refuerzo de la cocaína al disminuir la cantidad de autoadministración o al incrementar el tiempo entre respuestas entre inyecciones de cocaína sucesivas (Pudlak y Bozarth, Soc. Neurosci. Abs. 22:703, 1996). Esto indica que la inhibición de NOS puede ser útil en el tratamiento de la adicción a cocaína.

(b) Síntomas de Tolerancia y Abstinencia Inducidas por Morfina/Opiáceos

Existe mucha evidencia que apoya el papel de las rutas tanto de NMDA como de NO en la dependencia a opiáceos en animales adultos y crías. Roedores adultos o neonatos inyectados con sulfato de morfina desarrollan comportamiento de abstinencia después de la precipitación con naltrexona. Los síntomas de abstinencia después de la iniciación con naltrexona pueden reducirse mediante la administración de inhibidores de NOS, tales como 7-NI o L-NAME (Zhu y Barr, Psychopharmacology 150(3):325-336, 2000). En un estudio relacionado, se mostraba que el inhibidor más selectivo para nNOS 7-NI atenúa más los síntomas de abstinencia inducidos por morfina, incluyendo masticación, salivación y efectos genitales, que los compuestos menos selectivos (Vaupel et ál., Psychopharmacology (Berl.) 118(4):361-8, 1995).

(c) Tolerancia a y Dependencia de Etanol

Entre los factores que influyen en la dependencia del alcohol, la tolerancia a los efectos del etanol es un componente importante debido a que favorece la ingesta exagerada de bebidas alcohólicas (Lê y Kiianmaa, Psychopharmacology (Berl.) 94:479-483, 1988). En un estudio con ratas, la tolerancia al etanol hacia la descoordinación motriz y la hipotermia se desarrollan rápidamente y pueden bloquearse mediante la administración i. c. v. de 7-NI sin alterar las concentraciones cerebrales de etanol (Wazlawik y Morato, Brain Res. Bull. 57(2):165-70, 2002). En otros estudios, la inhibición de NOS con L-NAME (Rezvani et ál., Pharmacol. Biochem. Behav. 50:265-270, 1995) o mediante inyección i.c.v. de nNOS antisentido (Naassila et ál., Pharmacol. Biochem. Behav. 67: 629-36, 2000) reducía el consumo de etanol en estos animales.

La administración de un compuesto de la invención, bien solo o bien en combinación con otro agente terapéutico, tal como, por ejemplo, un antagonista de NMDA, puede ser útil para el tratamiento de dependencias de productos químicos y adicciones a drogas.

Epilepsia

La coadministración de 7-NI con ciertos anticonvulsivos, tales como carbamazepina, muestra un efecto protector sinérgico contra ataques puestos en marcha en las amígdalas en ratas a concentraciones que no alteran la actitud

en la barra giratoria (Borowicz et al., Epilepsia 41 (9):112-8, 2000). Así, un inhibidor de NOS, tal como, por ejemplo, un compuesto de la invención, bien solo o bien en combinación con otro agente terapéutico, tal como, por ejemplo, un agente antiepiléptico, puede ser útil para el tratamiento de la epilepsia o un trastorno similar. Ejemplos de agentes antiepilépticos útiles en una combinación de la invención incluyen carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, feniloína, topiramato y valproato.

Nefropatía Diabética

La excreción urinaria de subproductos de NO se incrementa en ratas diabéticas después del tratamiento con estreptozotocina y se ha sugerido que la síntesis de NO incrementada está implicada en la hiperfiltración glomerular diabética. La isoforma neuronal nNOS se expresa en el asa de Henle y la mácula densa del riñón y la inhibición de esta isoforma usando 7-NI reduce la filtración glomerular sin afectar a la presión de las arteriolas renales o al flujo sanguíneo renal (Sigmon et ál., Gen. Pharmacol. 34(2):95-100, 2000). Tanto el inhibidor de NOS no selectivo L-NAME como el 7-NI selectivo para nNOS normalizan la hiperfiltración renal en animales diabéticos (Ito et ál., J. Lab Clin. Med. 138(3):177-185, 2001). Por lo tanto, la administración de un compuesto de la invención puede ser útil para el tratamiento de la nefropatía diabética.

Formulaciones de Combinación y Usos de las Mismas

Además de las formulaciones descritas anteriormente, uno o más compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, uno o más compuestos de la invención pueden combinarse con otro inhibidor de NOS. Inhibidores ejemplares útiles para este propósito incluyen, sin limitación, los descritos en la Patente de EE. UU. N° 6.235.747; las Solicitudes de Patente de EE. UU. N° de Serie 09/127.158, 09/325.480, 09/403.177, 09/802.086, 09/826.132, 09/740.385, 09/381.887, 10/476.958, 10/483.140, 10/484.960, 10/678.369, 10/819.853, 10/938.891; las Publicaciones Internacionales N° WO97/36871, WO98/24766, WO98/34919, WO99/10339, WO99/11620 y WO99/62883.

En otro ejemplo, uno o más compuestos de la invención pueden combinarse con un agente antiarrítmico. Agentes antiarrítmicos ejemplares incluyen, sin limitación, lidocaína y mixiletina.

Agonistas de GABA-B, agonistas de receptores alfa-2-adrenérgicos, antagonistas de colecistoquinina, agonistas de 5HT_{1B/1D} o antagonistas de CGRP también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención. Ejemplos no limitativos de agonistas de receptores alfa-2-adrenérgicos incluyen clonidina, lofexidina y propranolol. Ejemplos no limitativos de antagonistas de colecistoquinina incluyen L-365,260; CI-988; LY262691; S0509, o los descritos en la Patente de EE. UU. N° 5.618.811. Ejemplos no limitativos de agonistas de 5HT_{1B/1D} que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen dihidroergotamina, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano. Ejemplos no limitativos de antagonistas de CGRP que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen análogos de quinina como los descritos en la Publicación Internacional N° WO9709046, antagonistas no peptídicos como los descritos en las Publicaciones Internacionales N° WO0132648, WO0132649, WO9811128, WO9809630, WO9856779, WO0018764, u otros antagonistas tales como SB-(+)-273779 o BIBN-4096BS.

Los antagonistas de la sustancia P, también conocidos como antagonistas del receptor NK₁, también son útiles en combinación con uno o más compuestos de la invención. Inhibidores ejemplares útiles para este propósito incluyen, sin limitación, los compuestos divulgados en las Patentes de EE. UU. N° 3.862.114, 3.912.711, 4.472.305, 4.481.139, 4.680.283, 4.839.465, 5.102.667, 5.162.339, 5.164.372, 5.166.136, 5.232.929, 5.242.944, 5.300.648, 5.310.743, 5.338.845, 5.340.822, 5.378.803, 5.410.019, 5.411.971, 5.420.297, 5.422.354, 5.446.052, 5.451.586, 5.525.712, 5.527.811, 5.536.737, 5.541.195, 5.594.022, 5.561.113, 5.576.317, 5.604.247, 5.624.950, y 5.635.510; las Publicaciones Internacionales N° WO 90/05525, WO91/09844, WO91/12266, WO92/06079, WO92/12151, WO92/15585, WO92/20661, WO92/20676, WO92/21677, WO92/22569, WO93/00330, WO93/00331, WO93/01159, WO93/01160, WO93/01165, WO93/01169, WO93/01170, WO93/06099, WO93/10073, WO93/14084, WO93/19064, WO93/21155, WO94/04496, WO94/08997, WO94/29309, WO95/11895, WO95/14017, WO97/19942, WO97/24356, WO97/38692, WO98/02158, y WO98/07694; las Publicaciones de Patente Europea N° 284942, 327009, 333174, 336230, 360390, 394989, 428434, 429366, 443132, 446706, 484719, 499313, 512901, 512902, 514273, 514275, 515240, 520555, 522808, 528495, 532456 y 591040.

Clases adecuadas de agentes antidepresivos que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen, sin limitación, inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, inhibidores de la reabsorción de serotonina (SSRI) selectivos, inhibidores de la reabsorción de noradrenalina/norepinefrina (NARI) selectivos, inhibidores de monoamina oxidasa (MAO), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la reabsorción de serotonina/noradrenalina (SNRI) dobles, antagonistas de α -adrenorreceptores, antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA) y antidepresivos atípicos.

Ejemplos no limitativos de inhibidores de la reabsorción de norepinefrina incluyen triciclos de amina terciaria y triciclos de amina secundaria, tales como, por ejemplo, adinazolam, amineptina, amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desmetilamitriptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, doxepina, dotiepine, femoxetina, fluacizina, imipramina, óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, maprotilina, melitraceno, metapramina, norclolipramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotifeno, pizotilina, propizepine, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, trimipramina/óxido de amitriptilina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos no limitativos de inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos incluyen, por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 10 Ejemplos no limitativos de inhibidores de la reabsorción de noradrenalina/norepinefrina selectivos incluyen, por ejemplo, atomoxetina, bupropiona, reboxetina y tomoxetina.

Ejemplos no limitativos de inhibidores de monoamina oxidasa selectivos incluyen, por ejemplo, isocarboxazida, fenezina, tranilcipromina y selegilina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Otros inhibidores de monoamina oxidasa útiles en una combinación de la invención incluyen clorgilina, cimoxatona, befloxatona, brofaromina, bazinaprina, BW- 616U (Burroughs Wellcome), BW-1370U87 (Burroughs Wellcome), CS-722 (RS-722) (Sankyo), E-2011 (Eisai), harmina, harmalina, moclobemida, FarmaProjects 3975 (Hoechst), RO 41-1049 (Roche), RS-8359 (Sankyo), T-794 (Tanabe Seiyaku), toloxatona, K-Y 1349 (Kalir and Youdim), LY-51641 (Lilly), LY-121768 (Lilly), M&B 9303 (May & Baker), MDL 72394 (Marion Merrell), MDL 72392 (Marion Merrell), sercloremina y MO 1671, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Inhibidores de monoamina oxidasa reversibles adecuados que pueden usarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, moclobemida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Ejemplos no limitativos de bloqueadores de la reabsorción de serotonina/norepinefrina dobles incluyen, por ejemplo, duloxetina, milnaciprano, mirtazapina, nefazodona y venlafaxina.

- 25 Ejemplos no limitativos de otros antidepresivos que pueden usarse en un método de la presente invención incluyen adinazolam, alaproclato, amineptina, una combinación de amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinilo, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepine, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, fengabina, fezolamina, fluotraceno, idazoxano, indalpine, indeloxazina, levoprotalina, litoxetina; medifoxamina, metralindol, mianserina, minaprina, montirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflorano, pinazepam, pirlindona, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, veraliprida, vicualina, zimelidina y zometrapina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, e hiperico o Hypenquin perforatum, o extractos de los mismos.

- 35 En otro ejemplo, pueden usarse opiáceos en combinación con uno o más compuestos de la invención. Opiáceos ejemplares útiles para este propósito incluyen, sin limitación, alfentanilo, butorfanol, buprenorfina, dextromoramide, dezocina, dextropropoxifeno, codeína, dihidrocodeína, difenoxilato, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, ketobemidona, loperamida, levorfanol, levometadona, meperidina, meptazina, metadona, morfina, 6-glucurónido de morfina, nalbufina, naloxona, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, propoxilfeno, remifentanilo, sulfentanilo, tilidina y tramadol.

- 40 En otro ejemplo más, pueden usarse compuestos antiinflamatorios, tales como agentes esteroideos o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), en combinación con uno o más compuestos de la invención. Ejemplos no limitativos de agentes esteroideos incluyen prednisolona y cortisona. Ejemplos no limitativos de NSAID incluyen acetaminofeno, aspirina, celecoxib, deracoxib, diclofenac, diflunisal, etenzamida, etofenamate, etoricoxib, fenoprofeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, lonazolac, lornoxicam, ibuprofeno, indometacina, isoxicam, kebusona, ketoprofeno, ketorolac, naproxeno, nabumetona, ácido niflúmico, sulindac, tolmetina, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, parecoxib, fenidina, fenilbutazona, piroxicam, propacetamol propifenazona, rofecoxib, salicilamida, suprofeno, ácido tiaprofénico, tenoxicam, valdecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona y 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona). Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con acetaminofeno.

Cualquiera de las combinaciones anteriores puede usarse para tratar cualquier enfermedad, trastorno o afección apropiados. Usos ejemplares para combinaciones de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico se describen posteriormente.

Combinaciones de Opiáceos-Inhibidores de NOS en el Dolor Neuropático Crónico

Una lesión de un nervio puede conducir a estados de dolor anormales conocidos como dolor neuropático. Algunos de los síntomas clínicos incluyen alodinia táctil (respuestas nociceptivas a estímulos mecánicos normalmente inocuos), hiperalgesia (intensidad de dolor aumentada en respuesta a estímulos normalmente dolorosos) y dolor espontáneo. La ligación de los nervios espinales (SNL) en ratas es un modelo animal de dolor neuropático que produce dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia, análogos a los síntomas clínicos observados en pacientes humanos (Kim y Chung, Pain 50:355-363, 1992; Seltzer, Neurosciences 7:211-219, 1995).

El dolor neuropático puede ser particularmente insensible al tratamiento con opiáceos (Benedetti et ál., Pain 74:205-211, 1998) y todavía se considera que es relativamente refractario a analgésicos opiáceos (MacFarlane et ál., Pharmacol. Ther. 75:1-19, 1997; Watson, Clin. J. Pain 16:S49-S55, 2000). Aunque el aumento a escala de la dosis puede vencer la eficacia reducida de los opiáceos, está limitado por efectos secundarios y tolerancia no deseados. Se sabe que la administración de morfina activa el sistema de la NOS, lo que limita la acción analgésica de este fármaco (Machelska et ál., NeuroReport 8:2743-2747, 1997; Wong et ál., Br. J. Anaesth. 85:587, 2000; Xiangqi y Clark, Mol. Brain. Res. 95:96-102, 2001). Sin embargo, se ha mostrado que la administración sistémica combinada de morfina y L-NAME puede atenuar la alodinia mecánica y al frío a dosis por debajo de la umbral a las que ninguno de los fármacos administrados solos era eficaz (Ulugol et ál., Neurosci. Res. Com. 30(3):143-153, 2002). El efecto de la coadministración de L-NAME sobre la analgesia de la morfina parece estar mediado por nNOS, ya que el L-NAME pierde su capacidad para potenciar la analgesia de la morfina en ratones mutantes nulos para nNOS (Clark y Xiangqi, Mol. Brain. Res. 95:96-102, 2001). Se ha demostrado una analgesia potenciada en modelos de coletazos o presión en las patas usando la coadministración de L-NAME o 7-NI con un agonista de opiáceos bien mu, bien delta o bien kappa (Machelska et ál., J. Pharmacol. Exp. Ther. 282:977-984, 1997).

Aunque los opiáceos son una terapia importante para el tratamiento del dolor moderado a intenso, además de los efectos secundarios habituales que limitan su utilidad, la algo paradójica aparición de hiperalgesia inducida por opiáceos puede realmente hacer a los pacientes más sensibles al dolor y potencialmente agravar su dolor (Angst y Clark, Anesthesiology, 2006, 104 (3), 570-587; Chu et. al. J. Pain 2006, 7(1) 43-48). El desarrollo de tolerancia e hiperalgesia inducida por opiáceos es coherente con niveles incrementados de producción de NO en el cerebro. La respuesta analgésica reducida a opiáceos se debe a una respuesta hiperalgésica regulada al alza inducida por NO (Heinzen y Pollack, Brain Res. 2004, 1023, 175-184).

Así, la combinación de un inhibidor de nNOS con un opiáceo (por ejemplo, las combinaciones descritas anteriormente) puede potenciar la analgesia de los opiáceos en el dolor neuropático y prevenir el desarrollo de tolerancia a opiáceos e hiperalgesia inducida por opiáceos.

Combinaciones de Antidepresivos-Inhibidores de NOS para el Dolor Crónico, el Dolor Neuropático, la Cefalea Crónica o la Migraña

Se usan muchos antidepresivos para el tratamiento del dolor neuropático (McQuay et ál., Pain 68:217-227, 1996) y la migraña (Tomkins et ál., Am. J. Med. 111:54-63, 2001), y actúan a través del sistema serotoninérgico o noradrenérgico. El NO sirve como un neuromodulador de estos sistemas (Garthwaite y Boulton, Annu. Rev. Physiol. 57:683, 1995). Se ha mostrado que el 7-NI potencia la liberación de noradrenalina (NA) mediante el agonista del receptor de acetilcolina nicotínico DMPP a través del transportador de NA (Kiss et ál., Neuroscience Lett. 215:115-118, 1996). Se ha mostrado que la administración local de antidepresivos, tales como paroxetina, tianeptina e imipramina, disminuye los niveles de NO del hipocampo (Wegener et ál., Brain Res. 959:128-134, 2003). Es probable que el NO sea importante en el mecanismo por el cual los antidepresivos son eficaces para tratar el dolor y la depresión, y que una combinación de un inhibidor de nNOS con un antidepresivo, tal como, por ejemplo, las combinaciones descritas anteriormente, produzca mejores tratamientos.

Combinaciones de Agonistas de Serotonina 5HT_{1B/1D/1F} o Antagonistas de CGRP e Inhibidores de NOS en la Migraña

La administración de trinitrato de glicerilo (GTN), un donante de NO, induce cefaleas inmediatas en individuos normales y da como resultado ataques de migraña retardados en migrañosos con un período de latencia de 4-6 horas (Iversen et ál., Pain 38:17-24, 1989). En pacientes con ataque de migraña, los niveles de CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina), un potente vasodilatador, en la arteria carótida se correlacionan con el comienzo y la supresión de un ataque de migraña (Durham, Curr Opin Investig Drugs 5(7):731-5, 2004). El sumatriptano, un fármaco antimigrañoso que tiene afinidad en receptores 5HT_{1B}, 5HT_{1D} y 5HT_{1F}, reduce la cefalea inmediata inducida por GTN y en paralelo contrae las arterias cerebrales y extracerebrales (Iversen y Olesen, Cefalalgia 13 (Supl 13):186, 1993). El fármaco antimigrañoso rizatriptano también reduce los niveles en plasma de CGRP después de la reducción del dolor de la migraña (Stepien et ál., Neurol. Neurochir. Pol. 37(5):1013-23, 2003). Por lo tanto, tanto el NO como el CGRP se han implicado como una causa de la migraña. Se ha mostrado que los agonistas de serotonina 5HT_{1B/1D} bloquean la señalización de NO provocada por el receptor de NMDA en cortes de corteza cerebral (Strosznajder et ál., Cefalalgia 19(10):859, 1999). Estos resultados sugieren que una combinación

de un compuesto de la invención y un agonista de 5HT_{1B/1D/1F} selectivo o no selectivo o un antagonista de CGRP, tales como las combinaciones descritas anteriormente, podría ser útil para el tratamiento de la migraña.

Composiciones Farmacéuticas

- 5 Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente como composiciones farmacéuticas para la administración a sujetos humanos en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración in vivo. De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención mezclado con un diluyente o vehículo adecuado.
- 10 Los compuestos de la invención pueden usarse en la forma de la base libre, en la forma de sales, solvatos y como profármacos. Todas las formas están dentro de la invención. De acuerdo con los métodos de la invención, los compuestos descritos o las sales, los solvatos o los profármacos de los mismos pueden administrarse a un paciente en una variedad de formas dependiendo de la ruta de administración seleccionada, como se entenderá por los expertos en la especialidad. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, en forma de parche, en forma de bomba o
- 15 transdérmica, y las composiciones farmacéuticas pueden formularse de acuerdo con esto. La administración parenteral incluye modos de administración intravenoso, intraperitoneal, subcutáneo, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópico. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua a lo largo de un período de tiempo seleccionado.
- 20 Un compuesto de la invención puede administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o puede encerrarse en cápsulas de gelatina de envuelta dura o blanda, o puede comprimirse como tabletas, o puede incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, un compuesto de la invención puede incorporarse con un excipiente y usarse en la forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, comprimidos y similares.
- 25 Un compuesto de la invención también puede administrarse parenteralmente. Las soluciones de un compuesto de la invención pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos con o sin alcohol, y en aceites. Bajo condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y la preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en
- 30 Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20ª edición) y en The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF 19), publicada en 1999.
- 35 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto que pueda administrarse fácilmente a través de una jeringa.
- 40 Las composiciones para la administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol incluyen típicamente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y habitualmente se presentan en cantidades de mono- o multi-dosis en forma estéril en un recipiente cerrado herméticamente, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para el uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente cerrado herméticamente puede ser un dispositivo de dispensación unitaria, tal como un inhalador nasal de monodosis o un dispensador de aerosol provisto de una válvula dosificadora que está destinada a ser desechada después del uso. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente, que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido, o un propelente orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación de
- 45 aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.
- Composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen tabletas, pastillas para chupar y pastillas, donde el ingrediente activo se formula con un vehículo, tal como azúcar, goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina. Las composiciones para la administración rectal están convenientemente en la forma de supositorios que contienen una base para supositorios convencional, tal como mantequilla de cacao.
- 50 Los compuestos de la invención puede administrarse a un animal solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, como los apuntados anteriormente, cuya proporción está determinada por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la ruta de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La dosificación de los compuestos de la invención, y/o las composiciones que comprenden un compuesto de la invención, puede variar dependiendo de muchos factores, tales como las propiedades farmacodinámicas del compuesto; el modo de administración; la edad, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y la extensión de los síntomas; la frecuencia del tratamiento y el tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay; y la velocidad de depuración del compuesto en el animal que ha de tratarse. Un experto en la especialidad puede determinar la dosificación apropiada basándose en los factores anteriores. Los compuestos de la invención pueden administrarse inicialmente en una dosificación adecuada que puede ajustarse según se requiera, dependiendo de la respuesta clínica. En general, pueden obtenerse resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a un ser humano en una dosificación diaria de entre 0,05 mg y 3000 mg (medidos como la forma sólida). Una dosis preferida varía entre 0,05-500 mg/kg, más preferiblemente entre 0,5-50 mg/kg.

Un compuesto de la invención puede usarse solo o en combinación con otros agentes que tienen actividad para NOS, o en combinación con otros tipos de tratamiento (que pueden o no inhibir NOS) para tratar, prevenir y/o reducir el riesgo de apoplejía, dolor neuropático o migrañoso, u otros trastornos que se benefician de la inhibición de NOS. En los tratamientos de combinación, las dosificaciones de uno o más de los compuestos terapéuticos pueden reducirse desde las dosificaciones estándar cuando se administran solos. En este caso, las dosificaciones de los compuestos cuando están combinados deben proporcionar un efecto terapéutico.

Además de los usos terapéuticos mencionados anteriormente, un compuesto de la invención también puede usarse en ensayos diagnósticos, ensayos de rastreo y como una herramienta de investigación.

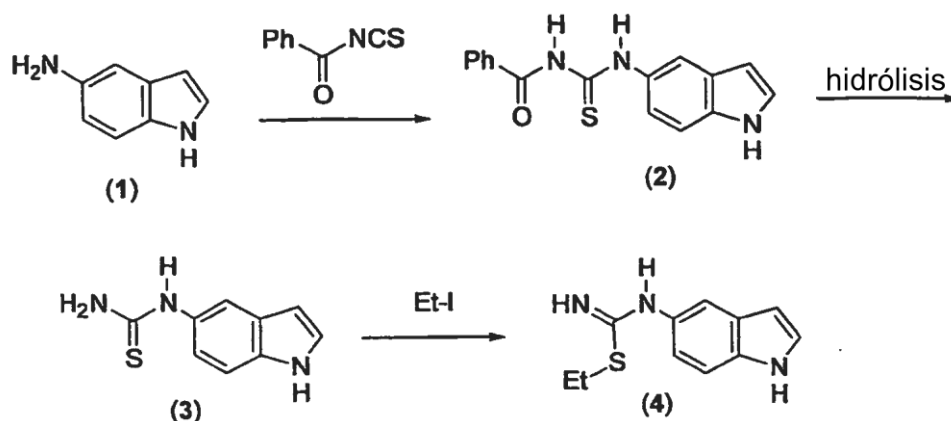
En ensayos diagnósticos, un compuesto de la invención puede ser útil para identificar o detectar actividad de NOS. Para tal uso, el compuesto puede radiomarcarse (según se describe en otra parte en la presente memoria) y ponerse en contacto con una población de células de un organismo. La presencia de la radiomarca en las células puede indicar actividad de NOS.

En ensayos de rastreo, un compuesto de la invención puede usarse para identificar otros compuestos que inhiben NOS, por ejemplo, como fármacos de primera generación. Como herramientas de investigación, los compuestos de la invención pueden usarse en ensayos enzimáticos y ensayos para estudiar la localización de la actividad de NOS. Tal información puede ser útil, por ejemplo, para diagnosticar o verificar estados o avance de enfermedades. En tales ensayos, un compuesto de la invención también puede radiomarcarse.

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos de la presente invención:

Ejemplos

Ejemplo 1: La Preparación del Compuesto 4

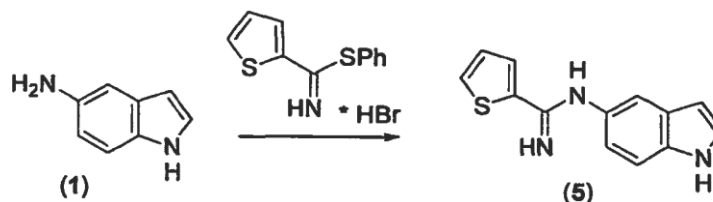


(a) Preparación del compuesto 2: 1H-Indol-5-ilamina (compuesto 1, 100 mg, 0,757 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (4,5 ml) en un matraz pequeño purgado con argón. Se añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (123 mg, 0,757 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 60 horas. Se añadió gel de sílice funcionalizada con 3-(dietilentriamino)propilo (0,5 g), la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y la mezcla se filtró usando acetato de etilo/hexanos 3:7 como el eluyente. El producto (compuesto 2, 90 mg, 40,3% de rendimiento) se obtuvo a través de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6,59 (s, 1H), 7,25-7,26 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,93 (m, 3H), 8,32 (s an, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,50 (s, 1H).

(b) Preparación del compuesto **3**: 1-Benzoil-3-(1H-indol-5-il)-tiourea (compuesto **2**, 90 mg, 0,305 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en un matraz pequeño purgado con argón. El recipiente de reacción se proveyó de un condensador y se puso en un baño de aceite precalentado hasta 60°C. Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (0,6 ml) y la reacción se agitó bajo reflujo durante 4 horas. El tratamiento daba el compuesto **3** (22 mg, 38,0% de rendimiento).

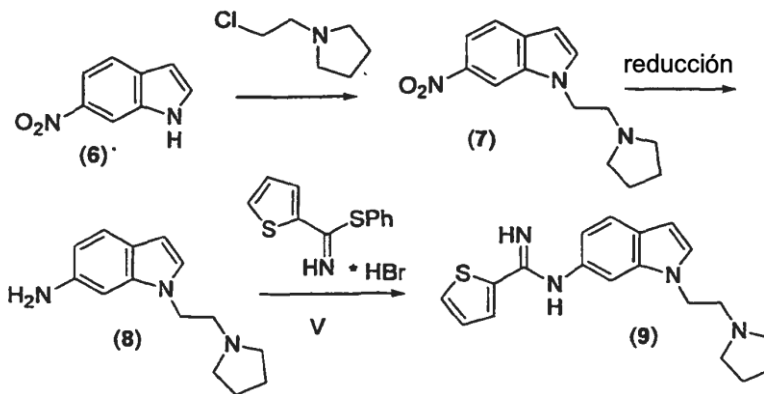
(c) Preparación del compuesto **4**: (1H-Indol-5-il)-tiourea (compuesto **3**, 22 mg, 0,116 mmol) se disolvió en DMF (2,5 ml). La solución se agitó bajo argón a medida que se añadía gota a gota yoduro de etilo (18,1 mg, 0,116 mmol). Se añadió carbonato potásico (48,01 mg, 0,347 mmol) y la reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se trató con agua (5 ml) y diclorometano (20 ml) y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto **4**.

Ejemplo 2: La Preparación del Compuesto 5



(a) Preparación del compuesto **5**: 1H-Indol-5-ilamina (compuesto **1**, 59 mg, 0,45 mmol) e hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (142,7 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en etanol absoluto (2,0 ml) en un matraz seco purgado con argón. La reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución se diluyó con éter dietílico (20 ml), dando como resultado la formación de un precipitado de color canela, que se recogió y se lavó con éter y se secó bajo succión para suministrar el compuesto **5** como un sólido de color canela (121,4 mg, sal de HBr, 84% de rendimiento); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10,9 (s, 1 H, NH), 7,74 (d, 1H, J=3,4), 7,63 (d, 1H, J=4,88), 7,35 (d, 1H, J=8,3), 7,29 (s, 1H), 7,12 (t, 1H, J=4,88), 7,03 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, J=8,3), 6,35 (s an, 2H), 6,35 (s, 1H).

Ejemplo 3: La Preparación del Compuesto 9

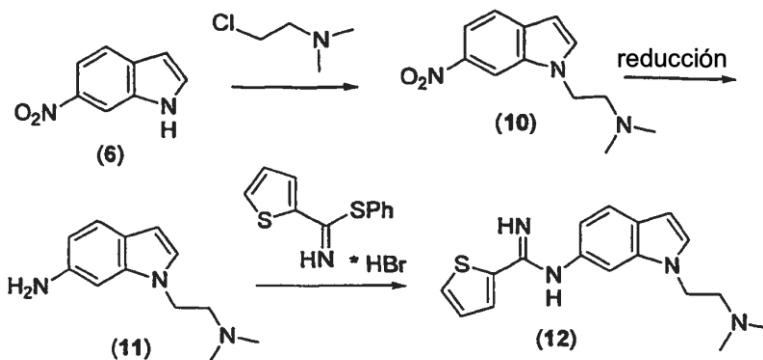


(a) Preparación del compuesto **7**: 6-Nitroindol (compuesto **6**, 95 mg, 0,59 mmol) e hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (100 mg, 0,59 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml) en un matraz purgado con argón. La reacción se puso en un baño de aceite precalentado hasta 50°C y se agitó bajo argón en presencia de carbonato potásico (244 mg, 1,77 mmol) durante 24 horas. Después de enfriar, el recipiente de reacción se puso en un baño de hielo y la reacción se diluyó con agua de hielo (10 ml) y acetato de etilo. La reacción se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, y los lavados acuosos combinados se reextrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para suministrar un aceite amarillo. El producto se recogió en metanol (2 ml) y se acidificó con HCl 2N (15 ml), seguido por filtración para retirar cualquier material insoluble. La reacción se evaporó hasta sequedad y el aceite residual se puso bajo alto vacío durante la noche para dar un sólido amarillo (compuesto **7**, 63 mg, 41,2% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃; base libre) δ: 8,37 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H, J=2,0, 8,5), 7,64 (d, 1H, J=8,5), 7,46 (d, 1H, J=3,2), 6,59 (d, 1H, J=3,2), 4,34 (t, 2H, J=6,9), 2,92 (t, 2H, J=6,9), 2,56 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H); MS (APCI+) 260,0 (M+1).

(b) Preparación del compuesto **8**: 6-Nitro-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol (compuesto **7**, 63 mg, 0,243 mmol) se puso en un matraz pequeño purgado con argón provisto de un condensador y una barra agitadora magnética. Se añadió etanol absoluto desnaturalizado (5 ml), seguido por hidrato de cloruro de estaño (II) (202 mg, 1,07 mmol). La solución se calentó hasta reflujo en un baño de aceite durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico 3M (5 ml). La reacción se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se lavó dos veces más con solución acuosa de hidróxido sódico 3M, seguido por lavado con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para suministrar un aceite pardo. El producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para suministrar el compuesto **8** como un aceite pardo (51,6 mg, 92,6% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,34 (d, 1H, J=8,5), 6,93 (d, 1H, J=3,2), 6,66 (s, 1H), 6,56 (dd, 1H, J=8,5, 2,0), 4,17 (t, 2H, J=7,3), 2,90 (t, 2H, J=7,3), 2,57 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 4H); MS (ESI+): 230 (M+1).

(c) Preparación del compuesto **9**: 1-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-ilamina (compuesto **8**, 51,6 mg, 0,225 mmol) e hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (68 mg, 0,225 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) en un matraz pequeño purgado con argón. La reacción se agitó bajo argón durante 21 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para suministrar el compuesto **9** como un aceite pardo (86 mg, > 100% de rendimiento, nota: el producto es higroscópico); ¹H NMR (CDCl₃; 200 MHz) δ: 7,57 (d, 1H, J=8,5), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H, J=1,6, 8,1), 6,44 (d, 1H, J=3,2), 4,88 (s an, 2 H, NH₂), 4,22 (t, 2H, J = 7,7), 2,87 (t, 2H, J = 7,7), 2,55 (s an, 4H), 1,78 (m, 4H).

Ejemplo 4: Preparación del compuesto 12



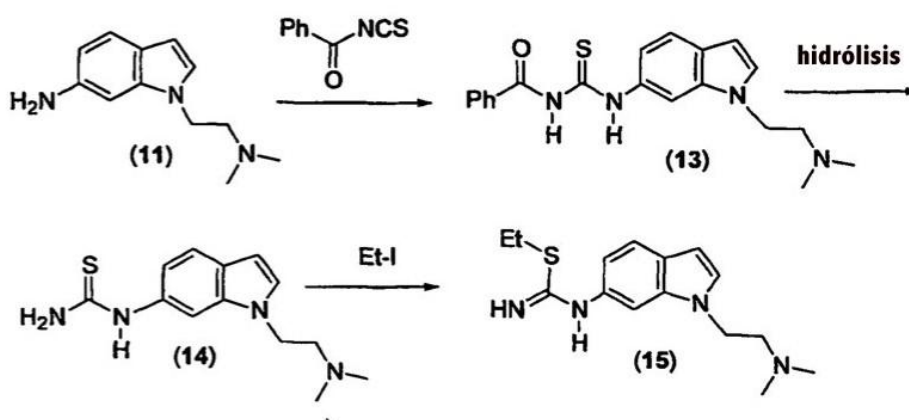
(a) Preparación del compuesto **10**: 6-Nitroindol (compuesto **6**, 315,3 mg, 1,94 mmol), carbonato potásico (804 mg, 5,82 mmol) e hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoetilo (363 mg, 2,52 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) en un matraz purgado con argón. La reacción se puso en un baño de aceite precalentado hasta 50°C y se agitó bajo argón durante 21,5 horas. La mezcla se transfirió a un matraz y se añadió una parte alícuota de hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoetilo (363 mg, 2,52 mmol). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó durante 24 horas adicionales. Después de enfriar hasta temperatura normal, la reacción se transfirió a un embudo separador y se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua de hielo (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces más con agua de hielo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para suministrar un sólido. El producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:1 para eluir el material de partida seguido por NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para suministrar el compuesto **10** como un aceite amarillo (96,5 mg, 23% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J=1,6, 8,9), 7,64 (d, J=8,9), 7,46 (d, 1H, J=2,8), 6,59 (d, 1H, J=2,8); MS (APCI+) 234 (M+1).

(b) Preparación del compuesto **11**: Dimetil-[2-(6-nitro-indol-1-il)-etil]-amina (compuesto **10**, 74,3 mg, 0,339 mmol) e hidrato de cloruro de estaño (II) (267 mg, 1,41 mmol) se pusieron en un matraz pequeño purgado con argón provisto de un condensador y una barra agitadora magnética. Se añadió etanol desnaturalizado (5 ml). La solución se calentó hasta reflujo en un baño de aceite durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico 3M. La reacción se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa orgánica se lavó dos veces más con solución acuosa de hidróxido sódico 3M (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice para suministrar el compuesto **11** como un aceite negro (33,5 mg, 48,6% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,39 (d, 1H, J=8,5), 6,93 (d, 1H,

J=3,2), 6,64 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, J=8,5), 6,37 (d, 1H, J=3,2), 4,13 (t, 2H, J=7,3), 2,72 (t, 2H, J=7,3), 2,31 (s, 6H).

(c) Preparación del compuesto **12**: 1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-indol-6-ilamina (compuesto **11**, 33 mg, 0,162 mmol) e hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (53 mg, 0,178 mmol) se disolvieron en metanol en un matraz pequeño purgado con argón. La reacción se agitó bajo argón durante 27 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para suministrar un sólido pardo, que se recrystalizó en acetato de etilo y hexanos para suministrar el compuesto **12**, 17,8 mg, 35,2% de rendimiento; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,74 (d, 1H, J=3,1), 7,60 (d, 1H, J=5,0), 7,45 (d, 1H, J=8), 7,24 (d, 1H, J=2,7), 7,11 (t, 1H, J=3,9), 6,91 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, J=8), 6,34 (m, 3H), 4,19 (t, 2H, J=6,7), 2,59 (t, 2H, J=6,7), 2,20 (s, 6H).

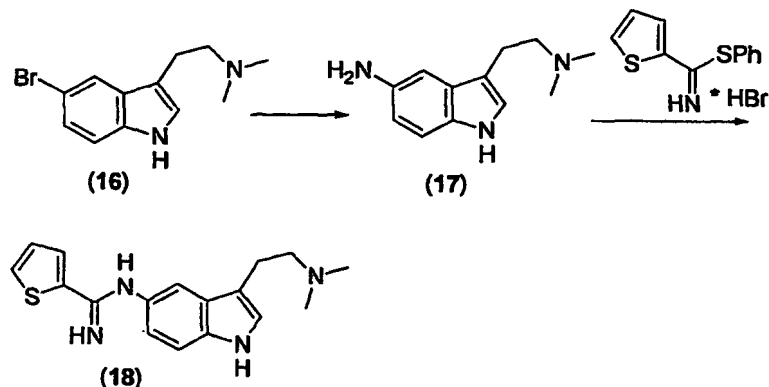
Ejemplo 5: Preparación del compuesto 15



a) Preparación del compuesto **13**: 1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-indol-6-ilamina (compuesto **11**, 311,4 mg, 1,532 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en un matraz purgado con argón. La adición de isotiocianato de benzoilo (0,25 ml, 1,84 mmol) hacía que la amina se disolviera completamente. La solución parda resultante se agitó a temperatura normal bajo argón durante 24 horas. La reacción se extinguió con gel de sílice funcionalizada con 3-(di-*tert*-butilamino)propilo (482 mg), se agitó durante 2 horas, se filtró y se concentró. El producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 3,5% en metanol/diclorometano al 95%) para proporcionar el compuesto **13** (180,1 mg, 32,1% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,31 (s, 6H), 2,70-2,77 (d, 2H), 4,20-4,27 (d, 2H), 6,49-6,50 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 5H), 7,89-7,93 (m, 2H), 8,14 (s, 1H).

(b) Preparación del compuesto **14**: 1-Benzoil-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-6-il]-tiourea (compuesto **13**, 133,6 mg, 0,365 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (3 ml). Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2N (0,37 ml), el matraz se purgó con argón y la mezcla se calentó hasta reflujo en un baño de aceite durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua destilada (20 ml) y acetato de etilo (50 ml) y se transfirió a un embudo separador. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo tres veces (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto **14** (45,2 mg, 47,2% de rendimiento).

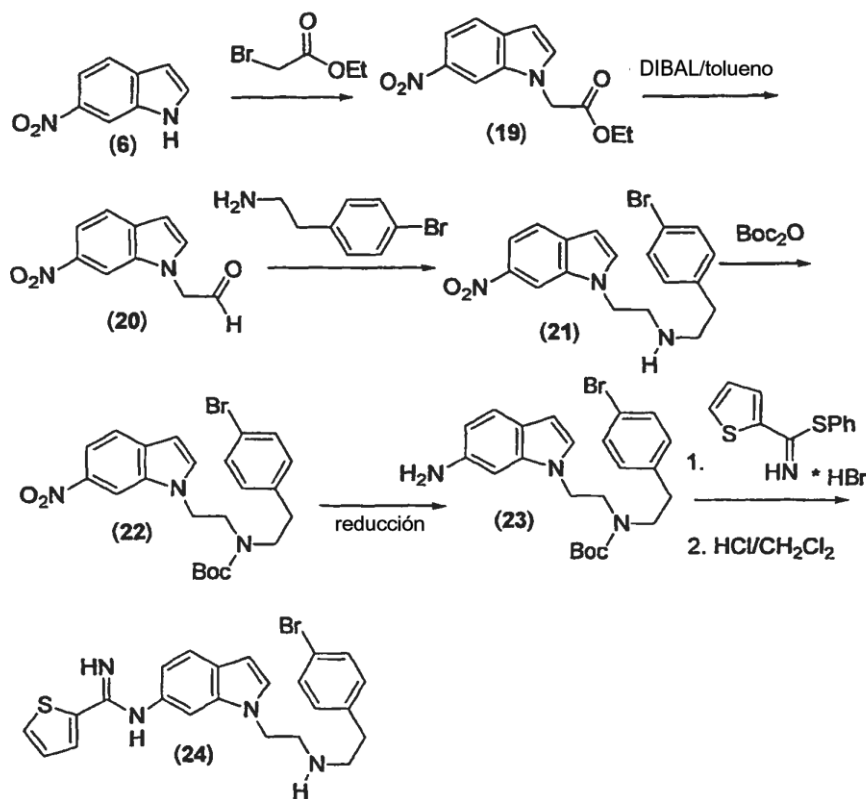
(c) Preparación del compuesto **15**: [1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-indol-6-il]-tiourea (compuesto **14**, 45,2 mg, 0,172 mmol) se disolvió en DMF seca (0,5 ml) y se añadió yodoetano (20 ml, 0,19 mmol). El matraz se provió de un tapón de plástico, que se cerró herméticamente con Parafilm, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura normal durante 26 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo (20 ml) dando como resultado un precipitado. La adición de solución acuosa de hidróxido sódico 3N (2 ml) fue seguida por la transferencia de la mezcla a un embudo separador. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se condensaron. El producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%). El producto purificado se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió HCl 1M (2 ml). La evaporación del disolvente suministraba el compuesto **15** como un aceite amarillo (6,1 mg, 10,9% de rendimiento de la sal de dihidrocloruro).

Ejemplo 6: Preparación del compuesto 18

(a) Preparación del compuesto **17**: [2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-etil]-dimetilamina (compuesto **16**, 372,4 mg, 1,394 mmol) (Slassi et ál. Patente de EE. UU. Nº 5.998.438) se puso en un matraz secado a la llama purgado con argón provisto de un condensador y una barra agitadora. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (10 ml) seguido por tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (63,8 mg, 0,05 eq) y tributilfosfina (0,42 ml, 0,139 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura normal. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (4,2 ml, 4,2 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 6 horas y a continuación se agitó a temperatura normal durante 15 horas adicionales. La solución parda se extinguió al añadir HCl 1 M (3 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos, seguido por más adición de HCl 1M (3 ml) para asegurar una solución ácida. La mezcla se transfirió a un embudo separador y se diluyó con agua destilada (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase acuosa se basificó al añadir solución acuosa de hidróxido sódico 3M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto **17** como un aceite pardusco (209,6 mg, 74,1% de rendimiento); ^1H NMR (CD_3OD) δ : 2,52-2,55 (s, 6H), 2,86-2,89 (d, 2 H), 2,90-2,99 (d, 2H), 6,70-6,72 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,16-7,18 (d, 1H); MS: 204,0 (M+1).

(b) Preparación del compuesto **18**: 3-(2-Dimetilamino-etil)-1H-indol-5-ilamina (compuesto **17**, 210 mg, 1,033 mmol) e hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (434 mg, 1,446 mmol) se disolvieron en etanol de calidad para reactivos (19 ml) en un matraz pequeño purgado con argón. La reacción se agitó bajo argón durante 21 horas a temperatura ambiente y se puso en un baño de agua de hielo para enfriar. Se añadió lentamente éter dietílico (50 ml) mientras se agitaba vigorosamente para producir un precipitado amarillo claro. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, seguido por 4 horas de agitación a temperatura normal. El precipitado amarillo se recogió a través de filtración a vacío y se lavó con éter. La muestra se secó bajo vacío durante la noche a 110°C para proporcionar el compuesto **18** como la sal de hidrobromuro (327,5 mg, 83% de rendimiento). Para formar la sal de HCl, el hidrobromuro se disolvió en agua (20 ml) y se transfirió a un embudo separador, donde se basificó a través de la adición de solución acuosa de hidróxido sódico 2N (3 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 2M al 5-10% en metanol/diclorometano al 90-95%) para proporcionar la base libre como un aceite pardo. El aceite se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió HCl acuoso 1M (3 ml). El disolvente se retiró y el aceite se secó bajo alto vacío para dar el compuesto **18** como la sal de hidrocloreuro (87,5 mg, 30,2% de rendimiento); ^1H NMR (base libre, CDCl_3) δ : 2,31 (s, 6H), 2,57-2,65 (t, 2H), 2,85-2,92 (t, 2H), 6,79-6,85 (dd, 1H), 6,94-6,95 (d, 1H), 7,03-7,08 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,19-7,22 (d, 1H), 7,39-7,41 (t, 2H), 8,61 (s, 1H); MS: 313,0 (M+1).

Ejemplo 7: Preparación del compuesto 24



(a) Preparación del compuesto **19**: Hidruro sódico en aceite (60% en peso, 1,088 g) se puso en un matraz purgado con argón seco provisto de un diafragma y una barra agitadora. Se añadió lentamente DMF (Aldrich, dry sure-seal™, 50 ml) al matraz refrigerado con hielo. Después de la adición del disolvente, 6-nitroindol (compuesto **6**, 4,01 g, 24,7 mmol) se añadió en porciones a lo largo de un período de 10 minutos. La agitación se continuó durante 15 minutos adicionales, seguido por la adición de bromoacetato de etilo (3 ml, 27,2 mmol) a través de una jeringa. La solución se agitó a temperatura normal durante 26 horas y a continuación se extinguió con agua destilada (200 ml). El precipitado amarillo que se formaba se recogió a través de filtración. El precipitado se lavó con agua (4 x 100 ml) y el sólido se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **19** (5,94 g, 97% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,25 (d, 1H, J=1,5), 8,05 (dd, 1H, J=1,5, 9), 7,70 (d, 1H, J=9), 7,38 (d, 1H, J=3,3), 6,68 (d, 1H, J=3,3), 4,93 (s, 2H), 4,26 (q, 2H, J=7,2), 1,30 (t, 1H, J=7,2).

(b) Preparación del compuesto **20**: Éster etílico de ácido (6-nitro-indol-1-il)-acético (compuesto **19**, 503 mg, 2,026 mmol) se disolvió en tolueno seco (30 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C en un baño de acetona-hielo seco bajo argón y el material de partida comenzó a precipitar. Una solución de DIBAL en tolueno (1,5 ml, 1,1 eq) se añadió lentamente por la pared del matraz y la mezcla se volvió homogénea. La agitación se continuó durante 2 horas a -78°C. La reacción se extinguió con metanol (1 ml) y a continuación se añadió tartrato sódico-potásico saturado (20 ml). La mezcla se transfirió a un embudo separador y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con tartrato sódico-potásico (20 ml) y se añadieron 20 ml de salmuera y 20 ml de acetato de etilo adicionales para romper la emulsión. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para suministrar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en diclorometano, se preabsorbió sobre gel de sílice (5 g) y se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice, usando una columna de relleno de 10 cm (altura) por 3 cm (diámetro) usando un sistema eluyente de acetato de etilo y hexanos (30:70 - 2 volúmenes de columna, 1:1 - 2 volúmenes de columna) para proporcionar el compuesto **20** (366,5 mg, 88,6% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 5,04 (s, 2H), 6,71-6,73 (d, 1H), 7,36-7,37 (d, 1H), 7,68-7,73 (d, 1H), 8,02-8,07 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,79 (s, 1H); MS (APCI modo negativo): 203,2.

(c) Preparación del compuesto **21**: (6 Nitro-indol-1-il)-acetaldehído (compuesto **20**, 86,5 mg, 0,424 mmol) se puso en un matraz pequeño purgado con argón. Se añadió una solución de 4-bromofenetilamina (127 mg, 0,636 mmol) en metanol seco (3 ml). La solución se agitó durante 4,5 horas, seguido por la adición

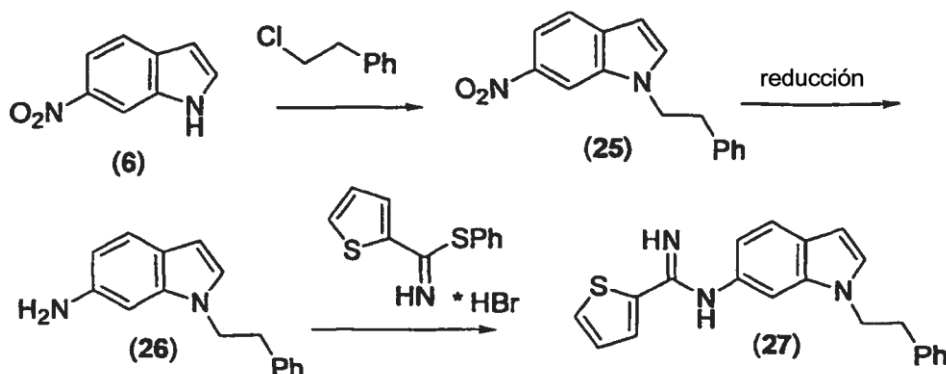
de triacetoxiborohidruro sódico (179 mg, 0,848 mmol). La solución se agitó a temperatura normal durante 24 horas adicionales. La mezcla se concentró, el residuo se recogió en agua destilada (5 ml) y acetato de etilo (15 ml), y la mezcla bifásica se transfirió a un embudo separador. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se disolvió en CH_2Cl_2 y se absorbió sobre sílice, que subsiguientemente se secó y se puso en la parte superior de una columna de gel de sílice. La elución de la columna con acetato de etilo/hexanos 4:6 seguido por NH_3 2M al 2,5% en metanol/diclorometano al 97,5% proporcionaba el compuesto **21** como un sólido pardo (129,9 mg, 79% de rendimiento); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,64-2,71 (t, 2H), 2,75-2,86 (t, 2H), 3,03-3,12 (t, 2H), 4,27-4,33 (t, 2H), 6,57-6,58 (d, 1H), 6,93-6,98 (d, 2H), 7,31-7,39 (t, 3H), 7,64-7,68 (d, 1H), 8,00-8,05 (dd, 1H), 8,34 (s, 1H); MS: 388,0, 390,0 ($\text{M}+1$).

(d) Preparación del compuesto **22**: [2-(4-Bromo-fenil)-etil]-[2-(6-nitro-indol-1-il)-etil]-amina (compuesto **21**, 53,5 mg, 0,138 mmol) se disolvió en THF anhidro (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de Boc_2O (90 mg, 0,41 mmol) en THF (2 ml) seguida por NaOH acuoso 2N (0,41 ml). La solución se agitó a temperatura normal durante 20,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se transfirió a un embudo separador. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto **22** como un aceite amarillo (62,9 mg, 99% de rendimiento); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,28 (s an, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 2,0$, 8,9), 7,65 (d, 1H, $J = 8,9$), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,0-6,8 (m, 2H), 6,6 (d, 1H, $J = 3,2$), 4,36-4,24 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,40 (s, 4,5H), 1,30 (4,5-) [nota: se observaban isómeros conformacionales de Boc].

(e) Preparación del compuesto **23**: Éster terc-butílico de ácido [2-(4-bromo-fenil)-etil]-[2-(6-nitro-indol-1-il)-etil]-carbámico (compuesto **22**, 58,7 mg, 0,128 mmol) se puso en un matraz pequeño purgado con argón provisto de un condensador y una barra agitadora magnética. Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (143,8 mg, 0,637 mmol) seguido por etanol absoluto (10 ml). La solución se calentó hasta reflujo en un baño de aceite durante 24 horas, seguido por enfriamiento hasta temperatura normal. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se transfirió a un embudo separador. Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 3N y la fase orgánica se recogió. La fase orgánica se lavó con NaOH 3N adicional (20 ml), seguido por dos lavados con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para suministrar un aceite pardo, que se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **23** como un aceite amarillo claro (28,3 mg, 48% de rendimiento); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,40-7,37 (m, 3H), 6,95-6,7 (m, 3H), 6,6-6,5 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, $J = 3,2$), 4,18-3,95 (m, 2H), 3,61 (s an, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

(f) Preparación del compuesto **24**: Éster terc-butílico de ácido [2-(6-amino-indol-1-il)-etil]-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico (compuesto **23**, 24,5 mg, 0,053 mmol) e hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (24 mg, 0,080 mmol) se disolvieron en etanol (2 ml) en un matraz pequeño purgado con argón. La reacción se agitó bajo argón durante 20 horas a temperatura normal. Se añadió reactivo adicional (8 mg, 0,027 mmol) para asegurar la conversión completa del material de partida y la agitación se continuó durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (2- NH_3 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95-98%). El producto se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió HCl 1M en éter (2 ml), seguido por agitación a temperatura normal. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto **24** (5,7 mg, 21,4% de rendimiento).

Ejemplo 8: Preparación del compuesto 27

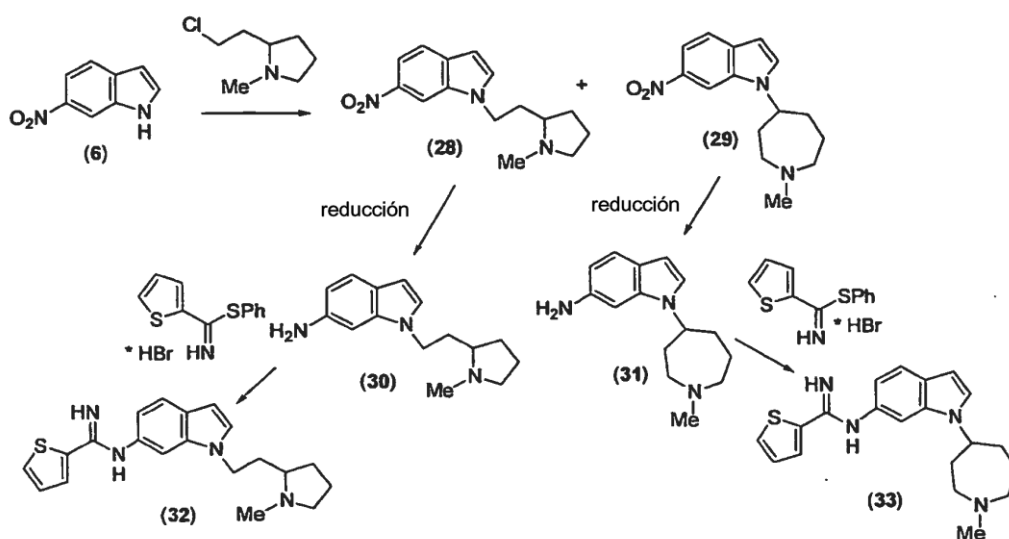


(a) Preparación del compuesto **25**: A una solución enfriada con hielo de 6-nitroindol (250 mg, 1,54 mmol) en DMF (8 ml) se añadió hidruro sódico (60% en suspensión oleosa; 68 mg, 1,70 mmol) en una porción. La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y a continuación se añadió (2-cloro-etil)-benceno (0,60 ml, 2,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación hasta 110°C durante 5 horas. En este momento, se añadió carbonato potásico (426 mg, 3,08 mmol) seguido por 2-cloroetilbenceno adicional (0,30 ml, 2,31 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 17 horas. A continuación, la mezcla se retiró del baño y se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para suministrar un residuo pardo. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (10%:90%) para proporcionar el compuesto **25** (310 mg, 76% de rendimiento); ^1H NMR (DMSO d_6) δ : 8,42 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, $J=1,5, 8,9$), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 5H), 6,61 (d, 1H, $J=2,8$), 4,60 (t, 2H, $J=7,0$), 3,10 (t, 2H, $J=7,0$).

(b) Preparación del compuesto **26**: Una solución de 6-nitro-1-fenetil-1H-indol (compuesto **25**, 235 mg, 0,88 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (995 mg, 4,41 mmol) en etanol absoluto (10 ml) se calentó hasta reflujo en un matraz pequeño purgado con argón provisto de un condensador y una barra agitadora magnética. La solución se agitó durante 6 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura normal. La reacción se diluyó con solución acuosa de hidróxido sódico 1N (50 ml) y se transfirió a un embudo separador. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró a través de un taco de gel de sílice. El filtrado se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 1:1) para proporcionar el compuesto **26** (180 mg, 86,6%); ^1H NMR (DMSO d_6) δ : 7,32-7,17 (m, 6H), 6,90 (d, 1H, $J=3$), 6,63 (s, 1H), 6,42 (dd, 1H, $J=1,1, 8,5$), 6,14 (d, 1H, $J=3$), 4,19 (t, 2H, $J=7,3$), 3,01 (t, 2H, $J=7,3$); MS (APCI+): 237,0 (M+1).

(c) Preparación del compuesto **27**: Una mezcla de 1-fenetil-1H-indol-6-ilamina (compuesto **26**, 100 mg, 0,42 mmol) e hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (254 mg, 0,85 mmol) se disolvió en etanol anhidro (4 ml) y se agitó bajo argón durante 66 horas a temperatura normal. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para dar un residuo pardo, que se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%). El producto se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió HCl acuoso 1M (2 ml) y se agitó a temperatura normal. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto **27** como un sólido amarillo (65 mg, 40,5% de rendimiento); ^1H NMR (base libre en CD_3OD) δ : 7,66 (d, 1H, $J=3,8$), 7,58 (d, 1H, $J=4,8$), 7,53 (d, 1H, $J=8,3$), 7,20-7,13 (m, 4H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J=3,0$), 6,73 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H, 3,0), 4,36 (t, 2H, $J=7,0$), 3,09 (t, 2H, $J=7,0$); MS (APCI+): 346,4 (M+1).

Ejemplo 9: Preparación de los compuestos **32** y **33**



(a) Preparación de los compuestos **28** y **29**: 6-Nitroindol (1,545 g, 9,52 mmol), hidrocloreto de 2-(2-cloroetil)-1-metilpirrolidina (2,28 g, 12,4 mmol) y carbonato potásico en polvo (2,55 g, 18,5 mmol) se

pusieron en un matraz de dos bocas purgado con argón. Se añadió DMF (20 ml, Aldrich sure seal™) y la mezcla se calentó hasta 65°C en un baño de aceite durante 46 horas. Se añadió una cantidad adicional del hidrocloreto de 2-(2-cloroetil)-1-metilpirrolidina (0,3 eq) y el calentamiento se continuó durante una hora adicional. La solución se enfrió hasta temperatura normal y se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y se extrajeron con solución de HCl 1M (20 ml, 15 ml, a continuación 10 ml). Las fracciones ácidas se combinaron, se basificaron con NaOH 1N, se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico. La muestra se filtró, se concentró y el aceite amarillo resultante se purificó a través de cromatografía sobre sílice (amoníaco 2M al 5%/metanol en diclorometano) para dar dos compuestos, el compuesto **28** (1,087 g, 4,16 mmol, 43,7% de rendimiento); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,43-1,67 (m, 1H), 1,71-1,97 (m, 4H), 2,12-2,32 (m, 6H), 3,06-3,10 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 6,62-6,63 (d, 1H), 7,42-7,43 (d, 1H), 7,66-7,68 (d, 1H), 8,01-8,04 (dd, Hz, 8,36-8,37 (d, 1H); MS (positivo): 274,0 (M+1); y un producto transpuesto (compuesto **29**, aceite pardo, 255 mg); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,39 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H, J = 1,5,6,6), 7,66 (d, 1H, J = 6,6), 7,55 (d, 1H, J = 2,3), 6,62 (d, 1H, J = 2,3), 4,72-4,65 (heptuplete, 1H), 2,83-2,66 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,15 (m, 5 H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1 H); MS (positivo): 274,5 (M+1).

Resolución de enantiómeros: A una solución del compuesto **28** racémico (3,76 g, 13,76 mmol) en etanol anhidro (60 ml) se añadió una solución de ácido dibenzoil-L-tartárico (2,46 g, 0,5 eq) en etanol anhidro (60 ml) con turbulencia. La solución amarilla débilmente turbia resultante se enfrió durante 24 horas a 1°C. El precipitado amarillo se recogió a través de filtración a vacío, se lavó con etanol frío y éter y se secó bajo alto vacío durante la noche para aportar 4,1 g de un sólido amarillo granular. El filtrado se concentró para suministrar un residuo. Tanto el precipitado como el residuo del filtrado se convirtieron en la base libre en paralelo como sigue: El enantiómero en bruto se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua y el pH se ajustó hasta 8 con hidrogenocarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó bajo alto vacío durante 3 horas a 75°C, seguido por secado adicional durante la noche a temperatura normal. Ambos enantiómeros eran aceites pardos; enantiómero L, compuesto **28**(-) (2,42 g procedentes de la fracción cristalina usando ácido L-dibenzoiltartárico); [α]_D²⁰ (metanol) = -12,950°; y enantiómero D, compuesto **28**(+) (residuo del filtrado, 1,229 g), [α]_D²⁰ (metanol) = +25,416°.

Enriquecimiento en el enantiómero L: El enantiómero L (compuesto **28**(-), 2,42 g, 6,88 mmol) enriquecido se disolvió en etanol (37 ml) y una solución de ácido dibenzoil-L-tartárico (1,232 g, 3,44 mmol) en etanol (37 ml) se añadió con turbulencia, dando como resultado una solución naranja-amarilla débilmente turbia. La solución se mantuvo a temperatura normal durante 1 h y a continuación durante la noche a 1°C. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, seguido por lavado con éter, y el sólido se secó bajo alto vacío a temperatura normal durante 3 horas para aportar 2,75 g de un sólido amarillo, pf 99-110°C. El sólido se recrystalizó en etanol caliente (70 ml de volumen total) y se dejó enfriar hasta temperatura normal seguido por enfriamiento hasta 1°C durante 44 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con etanol frío y a continuación éter dietílico frío, se secó bajo alto vacío para aportar un sólido amarillo (1,55 g, pf 99-110°C). El sólido se sometió a reparto entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) y el pH se ajustó hasta 8-9 usando solución saturada de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para aportar un aceite pardo. El aceite se secó bajo alto vacío a temperatura normal durante la noche para proporcionar el enantiómero (-) del compuesto **28** (0,969 g); [α]_D²⁰ (metanol) = -38,64°; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,59-1,47 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 4H), 2,24-2,15 (m 3H), 2,31 (s, 3H), 3,13-3,08 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, J = 3,0), 7,41 (d, 1H, J = 3,2), 7,65 (d, 1H, J = 8,8), 7,99 (dd, 1H, J = 8,93, 1,91), 8,35 (s, 1H).

Enriquecimiento del enantiómero D: De un modo similar al enriquecimiento del enantiómero L, el compuesto **28**(+) se preparó usando ácido D-(+)-dibenzoiltartárico para aportar 0,898 g de un aceite pardo; [α]_D²⁰ (metanol) = +40,52°; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,34 (d, 1H, J = 1,5), 8,1 (1H, dd, J = 1,8,8,4), 7,66 (d, 1H, J = 8,7), 7,40 (d, 1H, J = 3), 6,60 (d, 1H, J = 3), 4,37-4,19 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 3H), 2,02-1,70 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 1H).

(b) Preparación del compuesto **30**: 1-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etil]-6-nitro-1H-indol racémico (compuesto **28**, 727 mg, 2,66 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (2,017 g, 10,67 mmol) se pusieron en un matraz pequeño provisto de un condensador y una barra agitadora magnética. Se añadió etanol absoluto (10 ml) y la solución se calentó hasta reflujo en un baño de aceite durante 24 horas, seguido por enfriamiento hasta temperatura normal. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se transfirió a un embudo separador. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3N (50 ml) y la fracción orgánica se recogió. El precipitado presente en el embudo se retiró con la capa acuosa. La fase orgánica se lavó dos veces con NaOH 3N adicional (20 ml), seguido por dos lavados con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite negro, que se purificó a través de

cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para suministrar el compuesto **30** racémico (472,3 mg, 73% de rendimiento) como un aceite pardusco; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,41-1,59 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,05-2,16 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,03-3,06 (t, 1H), 3,63 (s an, 2H, -NH₂), 4,00-4,08 (m, 2H), 6,35-6,36 (d, 1H), 6,54-6,55 (d, 1H) 6,56-6,57 (d, 1H), 6,90-6,91 (d, 1H), 7,38-7,40 (d, 1H).

Preparación del compuesto **30(-)**: A un matraz purgado con argón que contiene el 1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-6-nitro-1H-indol enantiómeramente resuelto (compuesto **28(-)**, 969 mg, 3,545 mmol) y una barra agitadora magnética se añadió etanol anhidro (75 ml). Mientras se agitaba, se añadió rápidamente paladio sobre carbono (10%, 283 mg, 0,266 mmol) en porciones y la atmósfera se evacuó y se reemplazó por hidrógeno usando un sistema de globo/aspirador. El sistema se evacuó un total de 3 veces para asegurar que no quedara oxígeno residual. La mezcla se agitó a temperatura normal durante 3 horas. La atmósfera de hidrógeno se reemplazó por argón a través de una operación de purga/carga, la mezcla se filtró a través de celita y el sólido se lavó con etanol absoluto (25 ml). El matraz de recogida se cerró herméticamente y se purgó con argón y se usó el producto en bruto en la siguiente reacción durante la síntesis del compuesto **32(-)**.

Preparación del compuesto **30(+)**: De un modo similar a la preparación del compuesto **30(-)** a partir del compuesto **28(-)**, el compuesto **28(+)** (870 mg, 3,183 mmol) se usó para preparar el compuesto **30(+)**. Después de la filtración a través de celita, la solución en bruto del compuesto **30(+)** en etanol se usó durante la preparación de compuesto **32(+)** ópticamente puro.

Preparación del compuesto **31**: De un modo similar a la preparación del compuesto **30** a partir del compuesto **28**, el compuesto **31** se sintetizó a partir del compuesto **29** (190 mg, 0,695 mmol). Después de la filtración a través de celita, la solución en bruto de compuesto **31** se usó directamente en la preparación del compuesto **33**.

(c) Preparación del compuesto **32** racémico: 1-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-ilamina (compuesto **30**, 47,9 mg, 0,197 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) en un matraz pequeño purgado con argón. Se añadió hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (76,9 mg, 0,256 mmol) y la solución se agitó a temperatura normal durante 48 horas. El disolvente se evaporó y el producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para suministrar la base libre del compuesto **32** como un aceite amarillo (52,5 mg, 75% de rendimiento). La base libre se disolvió en metanol (2 ml), se trató con HCl 1M, seguido por evaporación hasta sequedad para proporcionar la sal de HCl del compuesto **32** como un sólido de color rojizo (salmón) (54,8, 95,1% de rendimiento); ¹H NMR (base libre, CDCl₃) δ: 1,67-1,78 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,04-2,19 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 3,00-3,05 (t, 1H), 4,05-4,12 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,43-6,44 (d, 1H), 6,76-6,78 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,05-7,07 (t, 1H), 7,40-7,41 (d, 2H), 7,52-7,57 (d, 1H); MS (positivo): 353,2 (M+1).

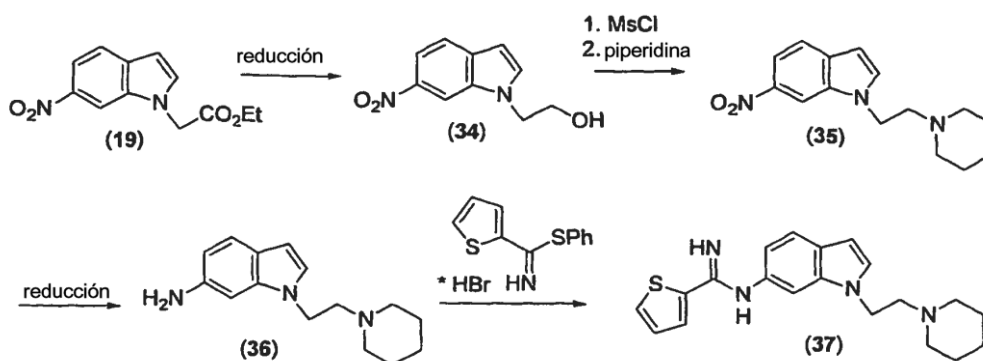
Preparación del compuesto **32(-)**: A un matraz purgado con argón que contenía 1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-ilamina enantiómeramente resuelta en bruto (compuesto **30(-)**, 3,545 mmol) en etanol anhidro (100 ml) se añadió una barra agitadora magnética, seguido por la adición de hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (1,213 g, 1,2 eq). Después de agitar a temperatura normal durante 24 horas, se añadió reactivo de tiofeno adicional (0,202 g, 0,2 eq). Después de 18 horas adicionales, la reacción se concentró y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo (100 ml), agua (50 ml) e hidrogenocarbonato sódico saturado (50 ml). La capa acuosa se comprobó y se encontró que tenía un pH de 8. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, se filtraron y se concentraron para aportar un aceite naranja-pardo (1,56 g). El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna en seco (NH₃ 2M al 5% en metanol/ diclorometano al 95%) con partes alícuotas de 17 x 100 ml para aportar el compuesto **32(-)** como un aceite amarillo (0,63 g). La sal de HCl se formó al disolver el producto en diclorometano anhidro (10 ml) y añadir HCl 1M en éter (5,36 ml, 3 eq) bajo argón; ¹H NMR (base libre, CDCl₃) δ: 1,50-1,52 (m, 1H), 1,67-1,82 (m, 4H), 1,92-1,95 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,06 (t, 1H), 4,02-4,12 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,45-6,46 (d, 1H), 6,78-6,81 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04-7,05 (d, 2H), 7,43-7,45 (d, 2H), 7,57-7,59 (d, 1H); MS (positivo): 353,5 (M+1).

Preparación del compuesto **32(+)**: De forma similar a la preparación del compuesto **32(-)** a partir del compuesto **30(-)**, el compuesto **30(+)** se usó para preparar el compuesto **32(+)** como un aceite amarillo (0,715 g) que se convirtió en una sal de hidrocloreuro con HCl 1M en exceso en éter; ¹H NMR (base libre, CDCl₃) δ: 1,49-1,57 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 4H), 1,89-1,95 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,04-3,06 (t, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 6,45-6,46 (d, 1H), 6,78-6,81 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,43-7,45 (d, 2H), 7,57-7,59 (d, 1H); MS (positivo): 353,5 (M+1).

Preparación del compuesto **33**: De un modo similar a la preparación del compuesto **32** a partir del compuesto **30**, el compuesto **31** se usó para preparar la base libre del compuesto **33** como un sólido de

color rosa claro (107 mg, 0,304 mmol). La sal de hidrocloreto se preparó al disolver el sólido en bruto (107 mg) en diclorometano anhidro (5 ml) seguido por la adición de HCl 1M en éter (3 eq., 0,91 ml). El sólido verde claro/beis que precipitaba inmediatamente se recogió y se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano y se secó bajo alto vacío para aportar la sal de hidrocloreto como un sólido pardo claro (92 mg como el dihidrocloreto); ^1H NMR (sal de HCl, DMSO- d_6) δ : 11,55 (s an, 1H), 11,18 (s an, 1H), 9,74 (s an, 1H), 8,74 (s an, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,40 (3 line m, 1H), 7,06 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,62 (s, 1H), 4,94-4,77 (m, 1H), 3,48-3,17 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,26-1,95 (m, 6H); MS (pos): 353,5.

Ejemplo 10: Preparación del compuesto 37



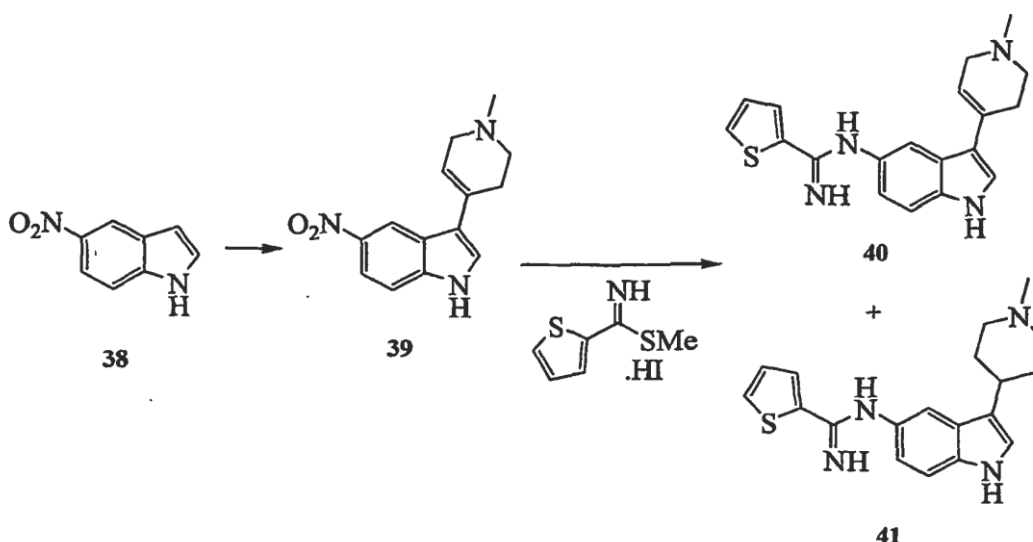
a) Preparación del compuesto **34**: Éster etílico de ácido (6-nitro-indol-1-il)-acético (compuesto **19**, 3,06 g, 12,3 mmol) se disolvió en THF (60 ml, Aldrich Sure Seal™). La solución se enfrió hasta -78°C en un baño de acetona-hielo seco bajo argón y una solución de DIBAL en tolueno (18,9 ml, 2,3 eq) se añadió lentamente por la pared del matraz. La reacción se agitó durante 44,5 horas a temperatura normal, después de lo cual la solución parda se extinguió con hidróxido sódico 3N (20 ml). La mezcla se transfirió a un embudo separador y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Las capas se removieron, se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se trataron con carbón vegetal, se filtraron y se concentraron para suministrar un sólido pardusco-amarillo (2,10 g). El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo, se preabsorbió sobre gel de sílice y se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo y hexanos 3:7) para proporcionar el compuesto **34** como un sólido amarillo (1,18 g, 61% de rendimiento).

(b) Preparación del compuesto **35**: 2-(6-Nitro-indol-1-il)-etanol (compuesto **34**, 1,1791 g, 5,72 mmol) se puso en un matraz pequeño purgado con argón y se disolvió en THF seco (20 ml). Se añadió trietilamina (1,6 ml, 1,5 eq), seguido por la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,63 ml, 1,43 eq). Un precipitado comenzó a formarse inmediatamente. La mezcla se agitó a temperatura normal bajo argón durante 48 horas. La reacción se concentró para suministrar un sólido amarillo. Se añadieron DMF (15 ml) y piperidina (10 ml) y la solución se calentó hasta 110°C y se agitó durante 21 horas. La solución de color amarillo oscuro se enfrió hasta temperatura normal, se transfirió a un embudo separador y se diluyó con agua (75 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 25 ml). La fase orgánica se trató a continuación con ácido clorhídrico 1M (50 ml), dando como resultado un precipitado amarillo. El precipitado se retiró a través de filtración y el filtrado se trató con ácido clorhídrico adicional (25 ml). Las capas se separaron después de la remoción y la fase acuosa se basificó con solución de hidróxido sódico al 10%. La mezcla turbia se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 2M al 2,5% en metanol/diclorometano al 97,5%), seguido por recristalización en etanol para dar el compuesto **35** como un sólido amarillo (1,029 g, 66% de rendimiento); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,37 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J=1,67, 8,8$), 7,62 (d, 1H, $J=8,8$), 7,44 (d, 1H, $J=3,3$), 7,25 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, $J=3,0$), 4,28 (t, 2H, $J=6,7$), 2,70 (t, 2H, $J=6,7$), 2,43 (t, 4H, $J=4,9$), 1,59-1,55 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 2H).

(c) Preparación del compuesto **36**: 6-Nitro-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol (compuesto **35**, 1,029 g, 3,76 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (111 mg) se pusieron en un matraz grande purgado con argón. Se añadió etanol absoluto (20 ml) y la atmósfera se reemplazó por hidrógeno usando un sistema de globo/aspirador. La mezcla se agitó a temperatura normal durante 18,5 horas. La solución se trató con carbón vegetal y se filtró a través de celita (taco de 2 cm) y se lavó a fondo con etanol absoluto (30 ml). El matraz se cerró herméticamente y se purgó con argón y se usó el producto en bruto en la siguiente reacción.

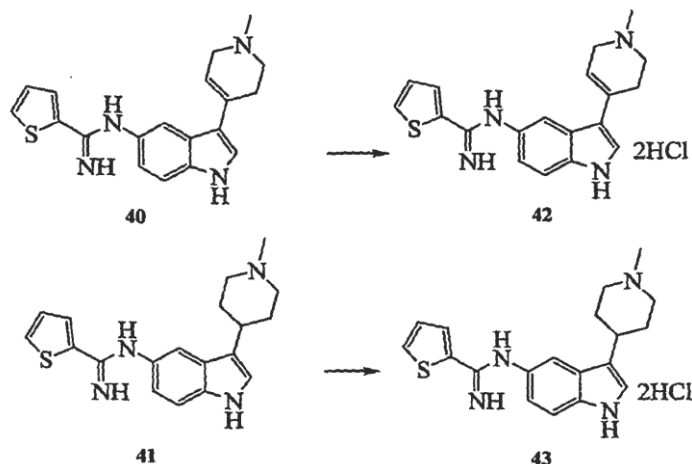
(d) Preparación del compuesto **37**: A la solución en bruto de 1-(1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol-6-ilamina (compuesto **36**, 3,76 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se añadió hidrobromuro de éster fenílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (1,185 g, 1,05 eq). La reacción se agitó bajo argón durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 0,1 eq adicionales del reactivo de tiofeno y la reacción se agitó durante 24 horas más. El disolvente se evaporó y el aceite se diluyó con una pequeña cantidad de etanol (<5 ml) seguido por éter dietílico para suministrar un precipitado amarillo. El sólido se aisló a través de filtración y se lavó con éter. El precipitado se secó bajo succión, seguido por secado adicional bajo alto vacío para dar el compuesto **37** como la sal de HBr (rendimiento 983,2 mg). La base libre se obtuvo al disolver el sólido en agua (35 ml) y añadir hidróxido sódico 1N (10 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto **37** como un sólido amarillo claro (708 mg); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,57 (d, 1H, J=8,3), 7,43 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J=7,6), 6,44 (d, 1H, J=3,0), 4,87 (s an, 2H), 4,20, (t, 2H, J=7,5), 2,71 (t, 2H, J=7,6), 2,45 (s an, 4H), 1,62-1,58 (m, 6H) 1,46-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 11. Preparación de N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (42) y N-(3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (43):



3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (39): Una solución de 5-nitroindol (**38**) (0,5 g, 3,083 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con pirrolidina (0,77 ml, 9,250 mmol), N-metil-4-piperidona (0,75 ml, 6,167 mmol) a temperatura normal. La solución resultante se sometió a reflujo durante 2 días. La reacción se llevó hasta temperatura normal, el sólido se separó por filtración, se lavó con etanol (2 x 3 ml) y se secó para obtener el compuesto (**39**) (0,591 g, 75%). El sólido se descomponía a 215°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,50-2,59 (m, 4H), 3,06-3,08 (m, 2H), 6,17 (s an, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,66 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,86 (s an, 1H).

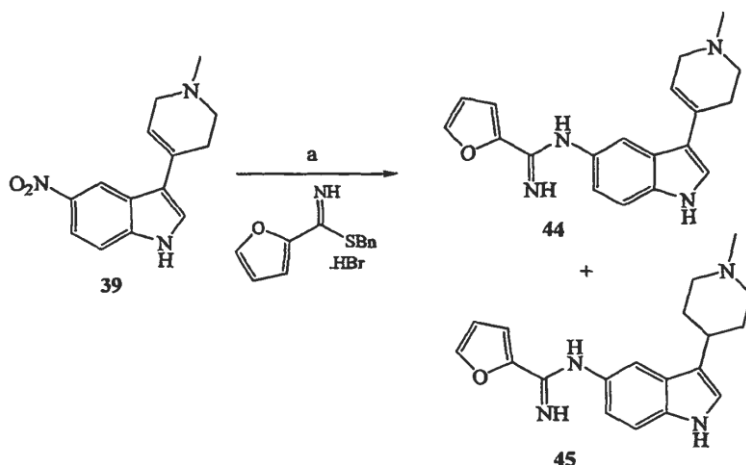
N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-1H-indol-5-il)-tiofeno-2-carboxamidina (40) y N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-tiofeno-2-carboxamidina (41): Una solución del compuesto **39** (0,4 g, 1,554 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con Ni Ra (0,1 g), seguido por hidrato de hidrazina (0,48 ml, 15,546 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó a 65°C durante 3 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, el sólido se separó por filtración a través de un lecho de celita y se lavó con metanol:CH₂Cl₂ (1:1, 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95 a 1:9) para obtener el compuesto **40** (0,165 g, 62%) y **41** (0,02 g, 8%). Compuesto **40**: Sólido, pf 203-205°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 4H), 3,00-3,02 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,23 (s an, 1H), 6,66 (dd, 1H, J = 1,2, 8,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 3,9, 5,1 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,31 (dd, 2H, J = 2,4, 5,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 10,93 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 337 (M⁺, 100); Compuesto **41**: Sólido, pf 148-150°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,62-1,79 (m, 2H), 1,90-1,94 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,86-2,89 (m, 2H), 6,28 (s an, 1H), 6,63 (dd, 1H, J = 1,8, 8,7 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 3,9, 5,1 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 10,60 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 339 (M⁺, 100).



Sal de dihidrocloruro de *N*-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]-tiofeno-2-carboxamida (42): Una solución del compuesto 40 (0,155 g, 0,460 mmol) en etanol (5 ml) se trató con HCl 1N en éter (1,5 ml) a temperatura normal y se agitó durante 1 h. El producto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto 42 (0,13 g, 69%) como un sólido. pf 215-218°C.

Sal de dihidrocloruro de *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-tiofeno-2-carboxamida (43): Una solución del compuesto 41 (0,015 g, 0,044 mmol) en etanol (3 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,13 ml) a temperatura normal y se agitó durante 1 h. El producto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto 43 (0,012 g, 67%) como una espuma.

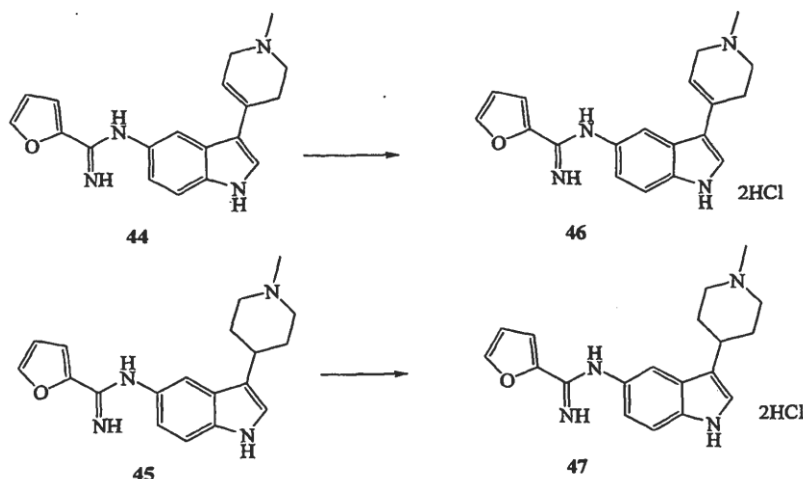
Ejemplo 12. *N*-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]furano-2-carboximidamida (46) y *N*-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]furano-2-carboximidamida (47):



3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (39): Por favor, véase el Ejemplo 11 para los detalles experimentales.

***N*-[3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]furano-2-carboximidamida (44) y *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]furano-2-carboximidamida (45):** Una solución del compuesto 39 (0,4 g, 1,554 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con Ni Ra (0,1 g), seguido por hidrato de hidrazina (0,48 ml, 15,546 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó a 65°C durante 3 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, el sólido se separó por filtración a través de un lecho de celita y se lavó con metanol:CH₂Cl₂ (1:1, 2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener la amina libre (0,35 g, cuantitativo) como un sólido. Una solución de la amina (0,17 g, 0,747 mmol) en etanol seco (10 ml) se trató con hidrobromuro de furano-2-carbimidato de bencilo (0,44 g, 1,495 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (100 ml). El sólido se disolvió en solución saturada de NaHCO₃:CH₂Cl₂ (50 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se

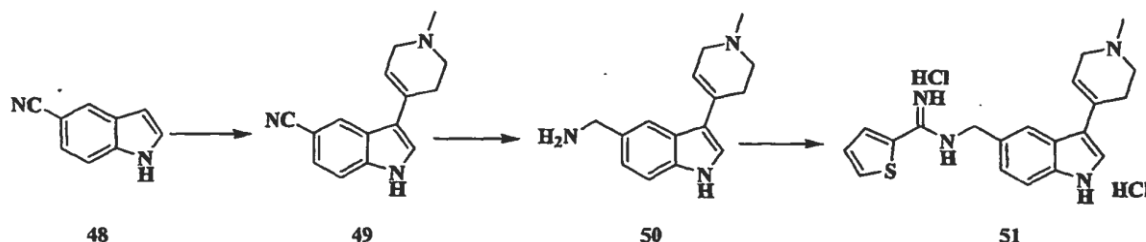
secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , de 5:95 a 1:9) para obtener el compuesto **44** (0,16 g, 67%) y **45** (0,02 g, 8%). Compuesto **44**: Sólido, pf 161-163°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,28 (s, 3H), 2,50-2,57 (m, 4H), 3,03-3,05 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,15 (s, 1H), 7,31-7,34 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 321 (M^+ , 100). Compuesto **45**: Sólido, pf 85-87°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,81-1,90 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 5H), 2,81-2,88 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,58 (s an, 1H), 8,09 (s, 1H), 11,01 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 323 (M^+ , 100).



Sal de dihidrocloruro de *N*-[3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il]-furano-2-carboxamidina (46): Una solución del compuesto **44** (0,145 g, 0,452 mmol) en etanol (5 ml) se trató con HCl 1N en éter (1,35 ml) a temperatura normal y se agitó durante 1 h. El producto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **46** (0,135 g, 76%) como un sólido. pf 212-215°C.

Sal de dihidrocloruro de *N*-[3-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-furano-2-carboxamidina (47): Una solución del compuesto **45** (0,015 g, 0,046 mmol) en etanol (2 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,14 ml) a temperatura normal y se agitó durante 1 h. El producto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **47** (0,01 g, 56%) como una espuma.

Ejemplo 13. *N*-((3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)metil)tiofeno-2-carboximidamida (51):



3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (49):

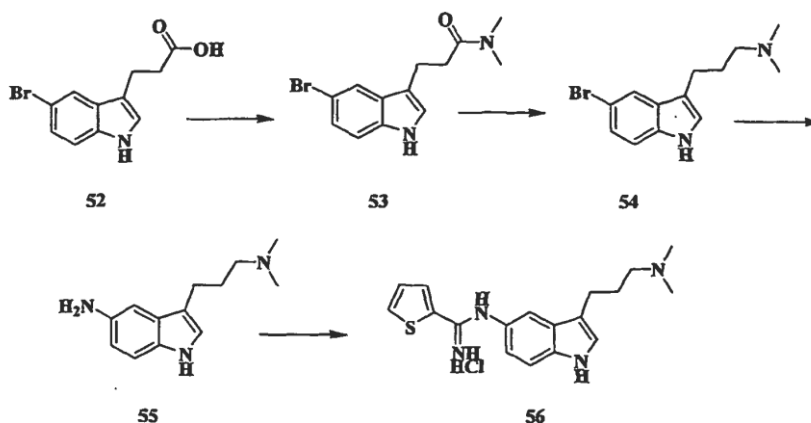
A un matraz de fondo redondo purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética que contenía una solución naranja de 5-cianoindol (**48**) (250 mg, 1,76 mmol) disuelto en etanol absoluto (10 ml) se añadieron 1-metil-4-piperidona (0,43 ml, 3,50 mmol) y pirrolidina (0,44 ml, 5,27 mmol). El recipiente de reacción se provió de un condensador y se transfirió a un baño de aceite precalentado hasta 80°C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 44 horas. Como no quedaba material de partida (TLC NH_3 2M al 5% en metanol/ CH_2Cl_2 al 95%), la reacción se enfrió hasta temperatura normal seguido por enfriamiento adicional en el refrigerador. Como no se formaba precipitado, la reacción se concentró bajo presión reducida para suministrar un aceite naranja. El aceite se redisolvió en etanol (20 ml) y el disolvente se retiró bajo presión reducida. Esto se repitió una vez más, y a continuación el residuo final se trató con etanol y se dejó en el refrigerador durante 2 horas. El precipitado que se formaba se recogió mediante filtración a vacío y se lavó con hexanos (205 mg de sólido amarillo claro, compuesto **49**, 48,7%) ^1H NMR (DMSO) δ 11,90 (s an, NH), 8,51 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77-7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,68-7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,27-3,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,79-2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,72-2,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H).

(3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)metanamina (50):

A un matraz de fondo redondo purgado con argón provisto de un condensador y una barra agitadora magnética que contenía **49** (105 mg, 0,442 mmol) se añadió hidruro de litio y aluminio (34 mg, 0,896 mmol) seguido por THF absoluto (5 ml). Se produjo una pequeña cantidad de gas. Una vez que no se producía más burbujeo, la reacción se transfirió a un baño de aceite calentado hasta 75°C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 18 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura normal. La reacción se extinguió con agua (0,1 ml), NaOH 3N (0,1 ml) y agua (0,3 ml) secuencialmente, seguido por filtración a través de un tapón de celita. El tapón se lavó con THF y el filtrado se concentró para suministrar un aceite amarillo, compuesto **50** (106 mg, 99%). ¹H NMR (DMSO) δ 10,95 (s an, NH), 7,74 (s, 1H), 7,32-7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,06-3,05 (d, J=2,7 Hz, 2H), 2,57-2,56 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,51-2,50 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75 (s an, 2NH).

Dihidrocloruro de N-((3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)metil)tiofeno-2-carboximidamida (51):

Un vial de reacción de 20 ml purgado con Ar provisto de una barra agitadora magnética que contenía una solución del compuesto **50** (58 mg, 2,55 mmol) e hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (145 mg, 5,08 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se agitó a temperatura normal durante 41 horas. Cuando todo el material de partida había reaccionado (NH₃ 2M al 20% en metanol/CH₂Cl₂ al 80%), la reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo (10 ml) y NaOH 3N (10 ml) seguido por transferencia a un embudo separador. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para suministrar un sólido amarillo claro (35 mg). El producto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M al 25-50% en metanol/CH₂Cl₂) para suministrar un sólido amarillo claro (23 mg). El producto se recogió en metanol y se trató con HCl 1M en éter. La reacción se agitó durante 25 minutos y a continuación se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recogió en etanol (3ml) y se diluyó con éter (35 ml) para suministrar un precipitado que se recogió mediante filtración. El precipitado se lavó con éter (2 x 10 ml) y se secó bajo alto vacío. Rendimiento: 17 mg de sólido amarillo claro, compuesto **51** (21 %). ¹H NMR (base libre en DMSO-d₆) δ 11,04 (s an, NH), 7,86 (s, 1H), 7,68-7,67 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36-7,35 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15-7,14 (d, J=1,2, 1H), 7,13-7,11 (t, J=4,2, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,05-3,04 (d, J=2,7 Hz, 2H), 2,58-2,56 (d, J=4,5 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H); ESI-MS m/z (%): 351 (M⁺, 100).

Ejemplo 14. N-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (56):**3-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropanamida (53):**

A un matraz de fondo redondo purgado con argón de 250 ml provisto de una barra agitadora magnética que contenía una solución amarilla de ácido 5-bromo-indol-3-propiónico (**52**) (3,00 g, 11,19 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,36 g, 12,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,51 g, 11,17 mmol) e hidrocloreto de dimetilamina (912 mg, 11,19 mmol) en DMF (20 ml) se añadió trietilamina (4,7 ml, 25,83 mmol) dando como resultado la formación de un precipitado. La reacción se verificó mediante TLC (acetato de etilo:hexano 1:1). Después de 2 horas, la aguja de purga de argón se retiró y se añadió hidrocloreto de dimetilamina adicional (0,3 eq). Después de un total de 20 horas, la TLC revelaba un consumo completo del material de partida. La reacción se diluyó con agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml). La reacción se transfirió a un embudo separador y el producto se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se extrajo de nuevo con agua (20 ml) para retirar la DMF, seguido por NaOH 2N (20 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica amarilla se secó sobre sulfato magnésico, se

filtró y se concentró para suministrar un sólido blanco-rosa. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 9:1) Rendimiento: 1,407 g puro, compuesto **53**, ^1H NMR (DMSO) δ 11,00 (s an, NH), 7,68-7,67 (d, 1H, J = 1,5), 7,31-7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72-7,14 (td, 2H, J= 1,8, 8,4 Hz), 2,93-2,81 (m, 8 H), 2,64 - 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

5 **3-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina (54):**

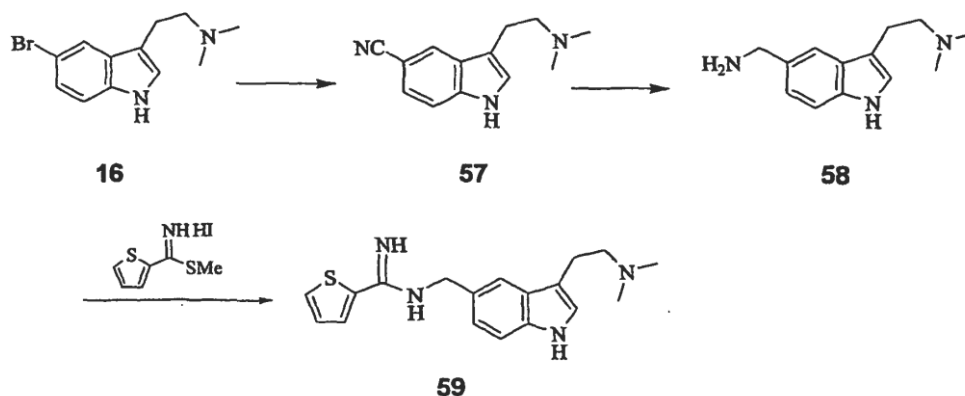
10 A un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado con argón provisto de un condensador y una barra agitadora magnética que contenía **53** (1,283 g, 4,35 mmol) se añadió hidruro de litio y aluminio (412 mg, 10,86 mmol). Se añadió tetrahidrofurano anhidro (15 ml) dando como resultado formación de gas. El matraz se puso en un baño de aceite y se calentó hasta 65°C y se agitó durante 16 horas bajo argón. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y se extinguió con agua (1,1 ml), hidróxido sódico 3N (1,7 ml) y agua (3,3 ml) secuencialmente. La mezcla se filtró para retirar el sólido blanco y el filtrado amarillo claro se concentró para suministrar un aceite amarillo claro. El secado bajo alto vacío suministraba un sólido amarillo claro, compuesto **54**, Rendimiento: 1,193 g de sólido amarillo claro (97,5%). ^1H NMR (DMSO) δ 7,65-7,64 (d, 1H, J = 1,5), 7,30-7,27 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,167 (s, 1 H), 7,14-7,09 (q, 1H, J= 6,9, 8,4 Hz), 2,67-2,62 (t, J = 7,5, 2H), 2,25 - 2,20 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 8 H).

15 **3-(3-(Dimetilamino)propil)-1H-indol-5-amina (55):**

20 A un vial purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética y que contenía **54** (324 mg, 1,15 mmol) se añadió a través de una cánula una solución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53 mg, 0,058 mmol) y una solución de tri-*t*-butilfosfina (0,34 ml, 10%, 0,11 mmol) en THF seco (8 ml). El matraz se proveyó de un condensador y se añadió una solución 1M de hexametildisilano de litio en THF (3,45 ml, 3,45 mmol). La reacción se puso en un bloque calentador metálico y se calentó hasta reflujo. La reacción se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La TLC (amoníaco 2M al 10% en metanol, diclorometano al 90%) revelaba que todo el material de partida había reaccionado. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y se extinguió con cloruro de hidrógeno acuoso 1M (15 ml). La reacción ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase acuosa se basificó con hidróxido sódico 3N (8 ml) y se sometió a reparto en acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se trataron con carbón vegetal. La filtración a través de celita, la concentración y el secado adicional bajo alto vacío suministraban un aceite amarillo oscuro. La purificación del producto se realizó usando cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 5-10% en metanol, diclorometano al 95-90%) Rendimiento: 162 mg de aceite pardo, compuesto **55** (65%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,76 (s an, NH), 7,17-7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,92-6,90 (dd, 2H, J = 2,1,4,5 Hz), 6,67 - 6,64 (dd, 1 H, J = 2,1, 8,4 Hz), 2,73-2,68 (t, J = 7,5,2H), 2,41 - 2,36 (t, J = 7,5Hz, 2H), 2,26 (s, 8H).

30 **N-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (56):**

35 A un matraz de fondo redondo purgado con argón que contenía **55** (340 mg, 1,56 mmol) se añadió hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (669 mg, 2,35 mmol). Los dos se suspendieron en etanol absoluto (10 ml) y se agitaron a temperatura normal durante 16 horas. La TLC (amoníaco 2M al 10% en metanol, diclorometano al 90%) revelaba que toda la amina había reaccionado. La reacción se diluyó con éter (80 ml) y el precipitado amarillo apelmazado se recogió mediante filtración a vacío. El precipitado se lavó con éter (50 ml) y se convertía en un aceite sobre el filtro fritado. Se usó etanol para lavar el producto a través del filtro hacia un matraz de fondo redondo (50 ml). El matraz se proveyó de una barra agitadora y se añadió DOWEX-66 (5,5 g). La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para suministrar una espuma amarilla. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-amoníaco 2M al 10% en metanol, diclorometano al 95-90%) para suministrar un aceite amarillo. El aceite se recogió en metanol (5 ml) y se agitó durante la adición de cloruro de hidrógeno 1M en éter (3 ml). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró en el evaporador giratorio. La espuma amarilla resultante se secó adicionalmente en el conducto de alto vacío. Rendimiento: 347 mg de espuma amarilla, compuesto **56**, ^1H NMR (DMSO) δ 11,44 (s an, 1H), 11,26 (s, 1H), 10,62 (s an, 1H), 9,66 (s an, 1H), 8,61 (s an, 1H), 8,18-8,17 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (q, 2H, J = 4,5 Hz), 7,13 - 7,09 (dd, J = 1,2, 8,7 Hz, 1H), 3,10 - 3,04 (t, J = 7,5, 2H), 2,79 - 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,05 (m, 2H). ESI-MS m/z (%): 327 (M^+ , 100).

Ejemplo 15. Preparación de *N*-((3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)metil)tiofeno-2-carboximidamida (59).**3-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-indol-5-carbonitrilo (57):**

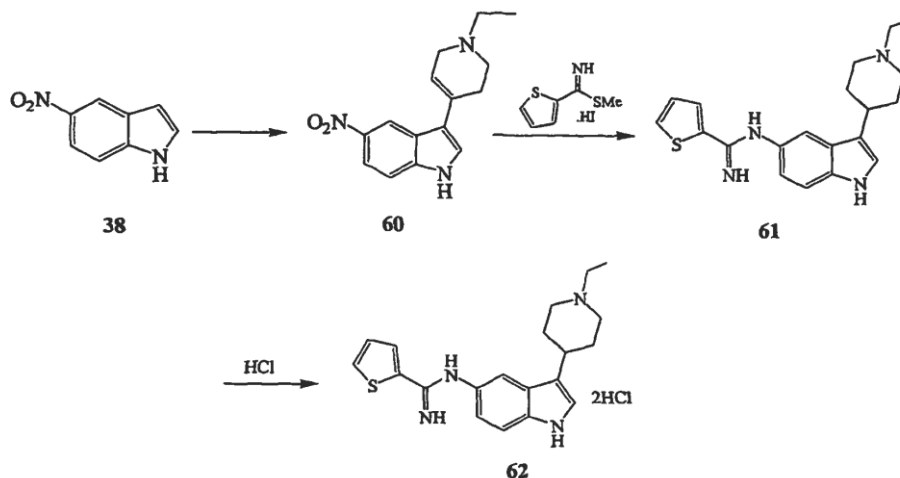
[2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-etil]-dimetilamina (**16**) (500,0 mg, 1,872 mmol) (Patente de EE. UU. N° 5.998.438) se puso en un matraz secado al horno purgado con argón provisto de una barra agitadora. Se añadieron secuencialmente cianuro de zinc (395,0 mg, 3,368 mmol, 1,8 equivalentes); polvo de zinc (14,7 mg, 0,225 mmol, 0,12 equivalentes) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (42,9 mg, 0,0468 mmol, 0,025 equivalentes), seguidos por *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 ml). Se añadió una solución de tri-*t*-butilfosfina en hexanos (10% en peso, 189,0 mg, 280 ml, 0,05 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura normal y a continuación se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura normal, la mezcla se transfirió a un embudo separador y se diluyó con agua destilada (15 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90%) para proporcionar 3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-carbonitrilo (**57**) como un residuo amarillo (150 mg, 37,6% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO) δ: 2,21 (s, 6H), 2,54 (m, 2 H), 2,84 (t, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 11,38 (s an, 1H).

2-(5-(Aminometil)-1H-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletanamina (58):

Hidruro de litio y aluminio (40,0 mg, 1,055 mmol, 1,5 equivalentes) se puso en un matraz secado al horno purgado con argón provisto de una barra agitadora y un condensador. Se añadió éter dietílico anhidro (5 ml) y comenzó la agitación. 3-(2-Dimetilamino-etil)-1H-indol-5-carbonitrilo (**57**) (150,0 mg, 0,703 mmol, 1,0 equivalentes) se disolvió en un matraz seco separado en una mezcla de éter dietílico anhidro (5 ml) y tetrahydrofurano anhidro (5 ml) y esta solución se añadió gota a gota a la solución de hidruro de litio y aluminio y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió hasta temperatura normal y se extinguió con agua destilada (50 ml), solución acuosa de hidróxido sódico 3N (75 ml) y agua destilada (150 ml) secuencialmente. La solución se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 10-15-20% en metanol/diclorometano al 90-85-80%) para proporcionar 2-(5-(aminometil)-1H-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletanamina (**58**) como un residuo amarillo claro (73 mg, 47,8% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO) δ: 2,21 (s, 6H), 2,53 (m, 2 H), 2,78 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,02-7,05 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 10,66 (s an, 1H). MS: 218 (M+1), 201 (M+1-NH₃).

***N*-((3-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)metil)tiofeno-2-carboximidamida (59):** [2-(5-Aminometil-1H-indol-3-il)-etil]-dimetilamina (**58**) (70 mg, 0,322 mmol) e hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (160,7 mg, 0,564 mmol, 1,75 equivalentes) se disolvieron en etanol anhidro (5 ml) en un matraz pequeño purgado con argón. La reacción se agitó bajo argón durante 20 horas a temperatura ambiente, momento en el cual el disolventes se retiró. El residuo en bruto se disolvió en agua (10 ml) y se transfirió a un embudo separador, donde se basificó (pH 9-10) a través de la adición de solución acuosa de hidróxido sódico 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua destilada, salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para aportar base libre en bruto. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 10-25% en metanol/diclorometano al 90-75%) para proporcionar la base libre como residuo incoloro/blanco (36 mg, 34,3% de rendimiento). La base libre se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió HCl 1M en éter dietílico (3 equivalentes). El disolvente se retiró y el aceite se secó bajo alto vacío para dar *N*-((3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)metil)tiofeno-2-carboximidamida (**59**) como la sal de dihidrocloruro. ¹H NMR (base libre, DMSO-*d*₆) δ: 2,21 (s, 6H), 2,53 (m, 2 H), 2,79 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,06-7,10 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 10,65 (s an, 1H). MS: 327 (M+1).

Ejemplo 16. N-(3-(1-etilpiperin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (62).



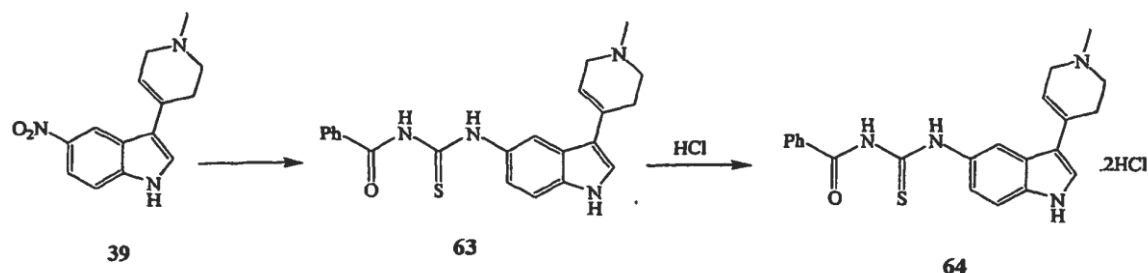
3-(1-Etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (60):

Una solución de 5-nitroindol (**38**) (0,5 g, 3,083 mmol) en etanol seco (15 ml) se trató con pirrolidina (0,65 ml, 9,250 mmol), *N*-etil-4-piperidona (0,8 ml, 6,167 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 3 días. La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95), y se lavó con éter (3 x 10 ml) para obtener el compuesto **60** (0,35 g, 42%) como un sólido. pf 188-190°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,07 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 2,41-2,50 (m, 4H), 2,63 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,10-3,15 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, *J* = 2,1, 9,0 Hz), 8,69 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 11,86 (s, 1H); ESI-MS *m/z* (%): 272 (M⁺, 100).

N-(3-(1-Etilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (61):

Una solución de 3-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (**60**) (0,1 g, 0,368 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con Pd al 10%-C (0,02 g), se purgó con hidrógeno gaseoso y se agitó durante 4 h bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). El sólido se separó por filtración usando un lecho de celita y se lavó con etanol seco (2 x 5 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,21 g, 0,737 mmol) y se agitó durante 24 h a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (100 ml). El sólido se filtró y se disolvió en solución saturada de $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). La capa de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener *N*-(3-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (**61**) (0,085 g, 66%) como un sólido. pf 150-152°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,01 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, 1,59-1,75 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 4H), 2,35 (q, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,94-2,97 (m, 2H), 6,23 (s an, 1H), 6,62 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 6,97 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 10,59 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 353 (M^+ , 100).

Sal de dihidrocloruro de N-(3-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (62): Una solución de N-(3-(1-etilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (**61**) (0,07 g, 0,198 mmol) en etanol (2 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,59 ml, 0,595 mmol) a temperatura normal. El disolvente se evaporó después de agitar durante 15 min. y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **62** (0,067 g, 80%) como un sólido. pf 254-256°C.

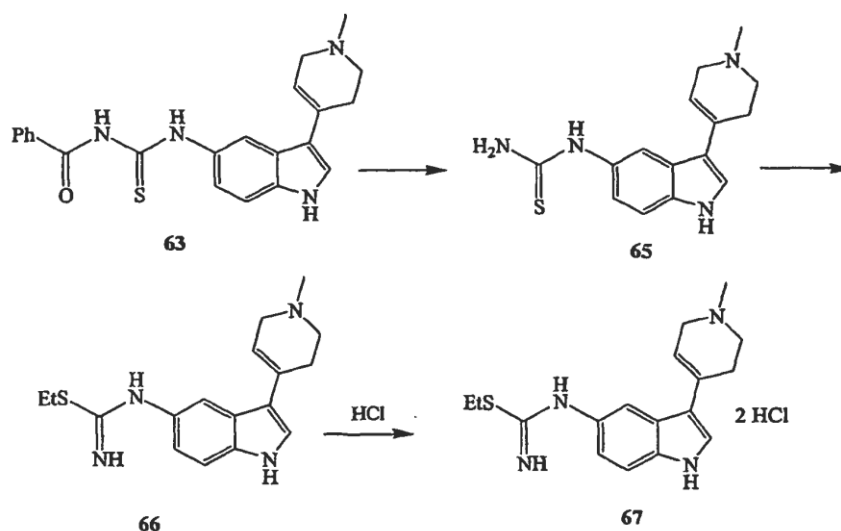
Ejemplo 17. *N*-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamotioil)benzamida (64).**3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (39):**

Los detalles experimentales se analizaron en el Ejemplo 11.

***N*-(3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamotioil)benzamida (63).** Una solución del compuesto 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (**39**) (1,0 g, 3,886 mmol) en metanol seco (20 ml) se trató con Ni Raney (0,3 g), seguido por hidrato de hidrazina (1,21 ml, 38,866 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó a 65°C durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal y la mezcla se filtró a través de un lecho de celita para retirar el sólido. El lecho de celita se lavó con metanol (2 x 10 ml). La fracción orgánica combinada se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener la amina libre 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-amina (0,78 g, 88%) como un sólido. Una solución de la amina (0,78 g, 3,431 mmol) en acetona (20 ml) se trató con isotiocianato de benzoilo (0,53 ml, 3,946 mmol) a temperatura normal y la mezcla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (amoníaco 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **63** (1,23 g, 92%) como un sólido. *pf* 182-184°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,28 (s, 3H), 2,50-2,58 (m, 4H), 3,00-3,10 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,54 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,66 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,99 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 8,15 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 12,58 (s, 1H); ESI-MS *m/z* (%): 391 (*M*⁺, 76), 289 (74), 348 (100).

Sal de hidrocloreto de *N*-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamotioil)benzamida (64):

Una solución del compuesto **63** (0,08 g, 0,204 mmol) en metanol (5 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,6 ml, 0,614 mmol) a temperatura normal. El disolvente se evaporó bajo vacío después de agitar durante 15 min. y el producto en bruto se recristalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **64** (0,075 g, 80%) como un sólido. *pf* 197-199°C.

Ejemplo 18. Preparación de 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamimidotioato de etilo (67):

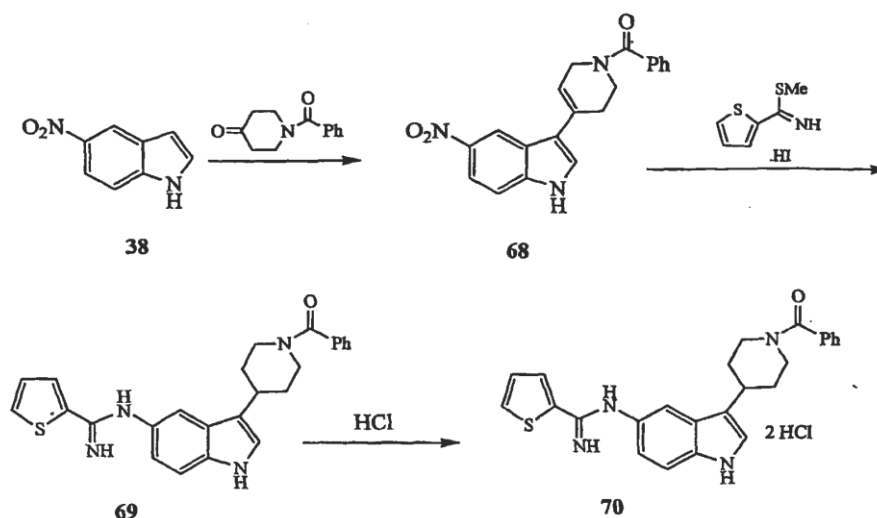
***N*-(3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamotioil)benzamida (63):** La síntesis se describió en el Ejemplo 17,

1-(3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)tiourea (65): Una solución del compuesto **63** (1,12 g, 2,868 mmol) en THF (20 ml) se trató con NaOH 2N (3,1 ml, 6,309 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 5 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, el disolvente se evaporó. el producto en bruto se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (10 ml), EtOAc (10 ml) y éter (2 x 10 ml) y se secó bajo vacío para obtener el compuesto **65** (0,65 g, 79%). pf 209-211°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 4H), 3,00-3,08 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 287 (M+, 71), 249 (46), 244 (100).

3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamimidotioato de etilo (66): Una solución del compuesto **65** (0,2 g, 0,698 mmol) en acetona (10 ml) se trató con yodoetano (0,33 ml, 4,189 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 4 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y el compuesto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente y la purificación del producto en bruto mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) daban el compuesto **66** (0,055 g, 25%) como un sólido. pf 77-79°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,20-1,30 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,50-2,57 (m, 4H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 2H), 5,98-6,04 (m, 2H), 6,60-6,63 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 4H), 10,90 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 315 (M+, 66), 311 (78), 249 (100).

Sal de dihidrocloruro de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamimidotioato de etilo (67): Una solución del compuesto **66** (0,05 g, 0,159 mmol) en metanol (5 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,47 ml, 0,477 mmol) a temperatura normal. El disolvente se evaporó bajo vacío después de agitar durante 15 min. y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **67** (0,04 g, 66%) como un sólido. pf 190-192°C.

Ejemplo 19. N-(3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (70)



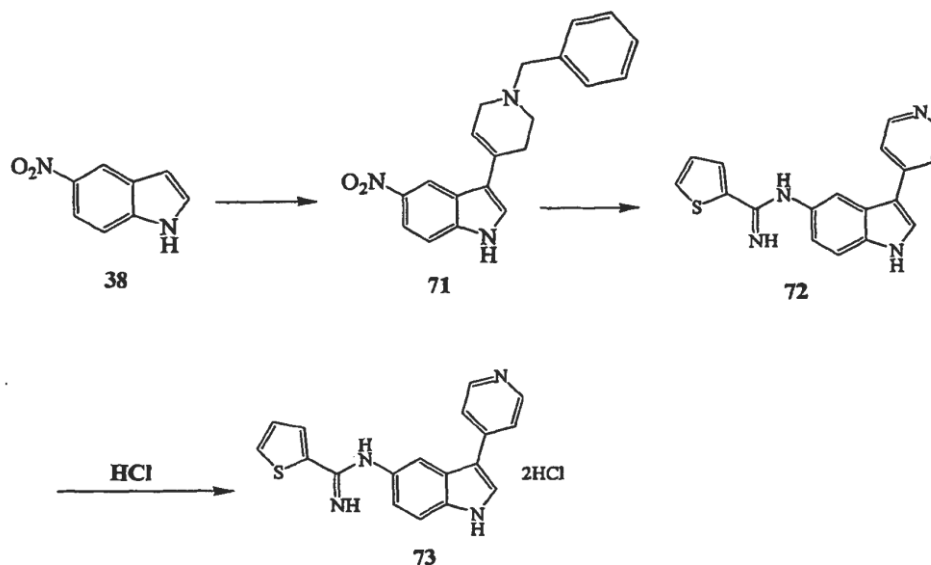
(4-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)(fenil)metanona (68):

Una solución de 5-nitroindol (**38**) (0,5 g, 3,083 mmol) en etanol seco (15 ml) se trató con pirrolidina (0,77 ml, 9,250 mmol), 1-benzoil-4-piperidona (1,0 g, 4,933 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 3 días. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y el sólido se separó por filtración. El producto se lavó con etanol frío (2 x 10 ml) y se secó bajo vacío para obtener el compuesto **68** (1,05 g, 98%) como un sólido. pf 280-282°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,55-2,61 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 4,15-4,34 (m, 2H), 6,14-6,30 (m, 1H), 7,39-7,55 (m, 5H), 7,67 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,72 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,70-8,78 (m, 1H), 11,94 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 348 (M+, 100), 276 (83), 244 (40).

Sal de dihidrocloruro de N-(3-(1-benzoilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (70): Una solución del compuesto **1** (0,2 g, 0,575 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con Pd-C (0,02 g), se purgó con hidrógeno gaseoso y se agitó durante la noche (14 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con etanol seco (2 x 5 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,32 g, 1,157 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (50 ml). El sólido se sometió a reparto entre solución saturada de NaHCO₃:CH₂Cl₂ (40 ml, 1:1). La capa orgánica se

separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). La capa de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el compuesto **69** (0,07 g, 28%) como una base libre. Sólido, pf 135-137°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,57-1,65 (m, 2H), 1,89-2,06 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 1H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,01-7,10 (m, 3H), 7,27 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,40-7,45 (m, 6H), 7,58 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 10,65 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 429 (M^+ , 100), 412 (46). Una solución del compuesto **69** (0,06 g, 0,140 mmol) en metanol (3 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,42 ml, 0,420 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **70** (0,053 g, 76%) como un sólido. pf 180-183°C.

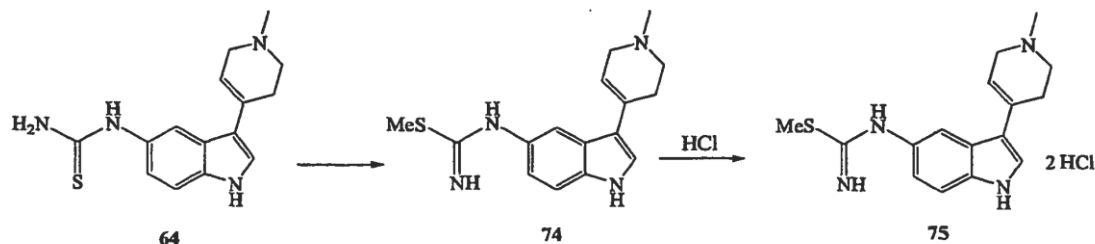
Ejemplo 20. N-(3-(Piridin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (73)



244] 3-(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (71):

Una solución de 5-nitroindol (**38**) (1,0 g, 6,167 mmol) en etanol seco (20 ml) se trató con pirrolidina (1,54 ml, 18,501 mmol), N-bencil-4-piperidona (2,2 ml, 12,3 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 4 días. La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el compuesto **71** (0,925 g, 45%) como un sólido. pf 168-170°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,51-2,55 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,12-3,18 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,23-7,38 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,65 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,7$ Hz), 8,68 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 11,87 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 334 (M^+ , 100).

Sal de dihidrocloruro de N-(3-(piridin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (73): Una solución del compuesto **71** (0,3 g, 0,899 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con Pd-C (0,03 g), HCO_2NH_4 (0,28 g, 4,499 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 24 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con metanol (2 x 15 ml). la capa de metanol combinada se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el producto intermedio amínico. Una solución de la amina en etanol seco (10 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,51 g, 1,799 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (50 ml). El sólido se disolvió en solución saturada de NaHCO_3 : CH_2Cl_2 (40 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). La capa de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el compuesto **72** (0,04 g, 14%) como un sólido. pf 112-115°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,39 (s an, 1H), 6,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J = 3,6, 4,9$ Hz), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,49 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 11,53 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 319 (M^+ , 100). Una solución de la base libre del compuesto **72** (0,035 g, 0,109 mmol) en metanol (3 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,32 ml, 0,329 mmol) y se agitó durante 30 min. a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **73** (0,031 g, 72%) como una sal de dihidrocloruro. Sólido, pf 183-185°C.

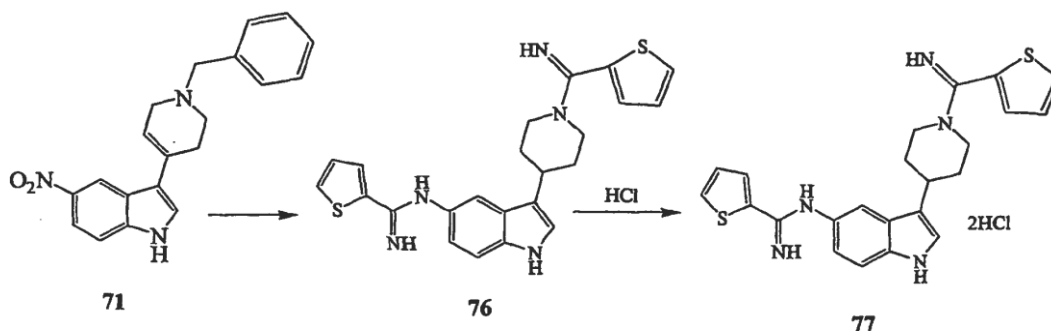
Ejemplo 21: 3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamimidotioato de metilo (75)

1-(3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)tiourea (**64**):

Por favor, véase el Ejemplo 17 para los detalles experimentales.

- 5 **3-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamimidotioato de metilo (74)**: Una solución del compuesto **64** (0,2 g, 0,698 mmol) en acetona (10 ml) se trató con yodometano (0,26 ml, 4,189 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche (14 h). La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y el compuesto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **74** (0,04 g, 19%) como un sólido. pf 260-162°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,50-2,59 (m, 4H), 3,06 (s an, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,64 (s an, 1H), 7,22-7,30 (m, 3H), 10,91 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 301 (M⁺, 36), 285 (55), 258 (66), 242 (100).

- 15 **Sal de dihidrocloruro de 3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilcarbamimidotioato de metilo (75)**: Una solución del compuesto **74** (0,035 g, 0,116 mmol) en metanol (3 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,34 ml, 0,349 mmol) a temperatura normal. El disolvente se evaporó bajo vacío después de agitar durante 15 min y se secó para obtener el compuesto **75** (0,03 g, 70%) como un semisólido.

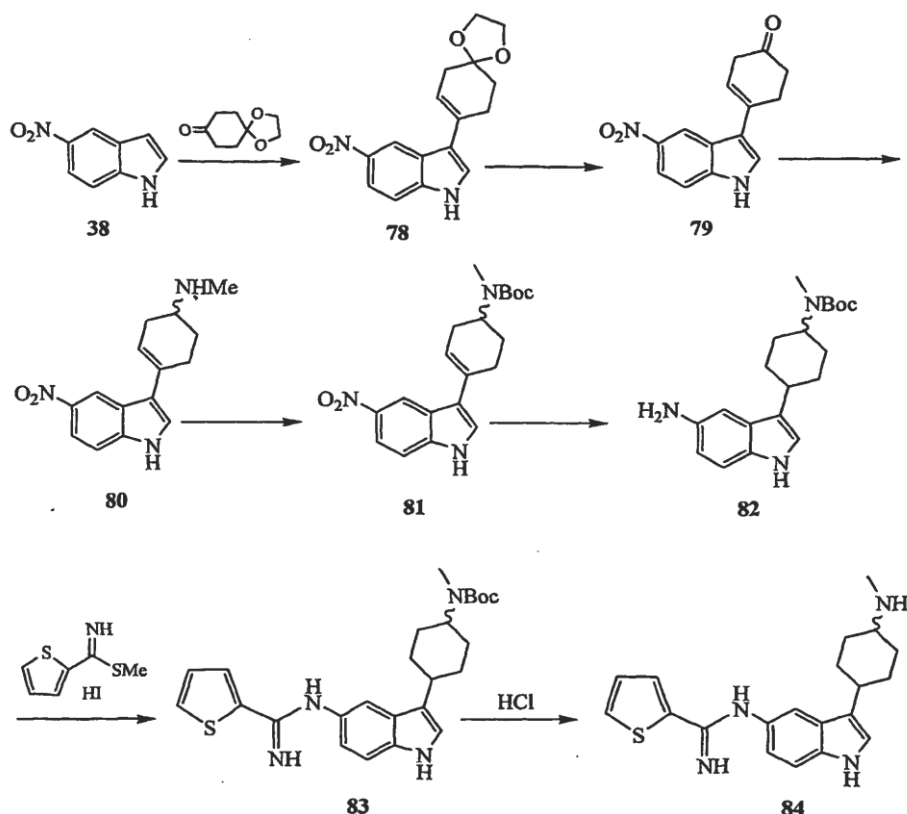
Ejemplo 22. N-(3-(1-(imino(tiofen-2-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (77)

- 20 **3-(1-Benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (71)**: Por favor, véase el Ejemplo 20 para los detalles experimentales.

- 25 **N-(3-(1-(imino(tiofen-2-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (76)**: Una solución del compuesto **71** (0,17 g, 0,509 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con Pd-C (0,02 g), se purgó con hidrógeno gaseoso y se agitó durante la noche (14 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con etanol seco (2 x 5 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,32 g, 1,019 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (50 ml). El sólido se disolvió en una mezcla de solución saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂ (40 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **77** (0,06 g, 27%) como un sólido. pf 115-117°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,66-1,77 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 3,04-3,16 (m, 3H), 3,97-4,01 (m, 2H), 6,23 (s an, 1H), 6,64 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,17 (t, 1H, J = 3,9 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 10,65 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 434 (M⁺, 47), 325 (100), 242 (34).

Sal de dihidrocloruro de *N*-(3-(1-(imino(tiofen-2-il)metil)piperidin4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (77): Una solución del compuesto **76** (0,055 g, 0,115 mmol) en metanol (3 ml) se trató con HCl 1N en éter (0,34 ml, 0,345 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recristalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **77** (0,051 g, 80%) como un sólido. pf 123-125°C.

5 **Ejemplo 23. *N*-(3-(4-(metilamino)ciclohexil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (84):**



5-Nitro-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1H-indol (78): Una solución de 5-nitroindol (**38**) (0,2 g, 1,233 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con KOH (0,56 g) a temperatura normal. Después de agitar durante 10 min., se añadió cetal monoetilénico de 1,4-ciclohexanodiona (0,48 g, 3,083 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 36 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se diluyó con agua (25 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo) para obtener el compuesto **78** (0,25 g, 68%) como un sólido. pf 175-177°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,91 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,49 (s an, 2H), 2,49-2,66 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 4H), 6,12 (t, 1H, J = 3,9 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,36 (s an, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 2,1 Hz); ESI-MS m/z (%): 301 (M⁺, 100).

4-(5-Nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enona (79): Una solución del compuesto **78** (0,1 g, 0,332 mmol) en acetona (5 ml) se trató con HCl acuoso al 10% (5 ml) a temperatura normal y se agitó durante 6 h. La acetona se evaporó y el producto en bruto se basificó usando solución de NH₄OH (20 ml). El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La capa de CH₂Cl₂ se evaporó para obtener el compuesto **79** (0,075 g, 88%) como un sólido. pf 210-212°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,59 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,90 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,11-3,12 (m, 2H), 6,24 (t, 1H, J = 3,6 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,95 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 257 (M⁺, 100).

***N*-Metil-4-(5-nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enamina (80):** Una solución del compuesto **79** (0,07 g, 0,273 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se trató con AcOH (0,015 ml, 0,273 mmol), hidrocloreto de metilamina (0,018 g, 0,273 mmol), NaBH(OAc)₃ (0,086 g, 0,409 mmol) a temperatura normal y se agitó durante la noche (14 h). La reacción se basificó con NaOH 2N (25 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener el compuesto **80** (0,074 g, cuantitativo) como un sólido. pf 208-210°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,44-1,53 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,35 (s, 3H),

2,40-2,57 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 6,13 (s an, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,63 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,67 (s, 1H), 11,85 (s an, 1H); ESIMS m/z (%): 272 (M^+ , 100).

Metil(4-(5-nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enil)carbamato de *terc*-butilo (81): Una solución del compuesto **80** (0,1 g, 0,368 mmol) en 1,4-dioxano seco (3 ml) se trató con Et_3N (0,1 ml, 0,737 mmol) seguido por $(Boc)_2O$ (0,084 g, 0,387 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó durante la noche (16 h). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexanos, 1:1) para obtener el compuesto **81** (0,135 g, cuantitativo) como un sólido. pf 224-226°C; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,42 (s, 9H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,29-2,45 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 4,10-4,16 (m, 1H), 6,17 (s an, 1H), 7,55 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,66 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, $J = 2,4, 9,0$ Hz), 8,68 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 11,87 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 394 ($M.Na^+$, 100), 316 (44), 272 (82).

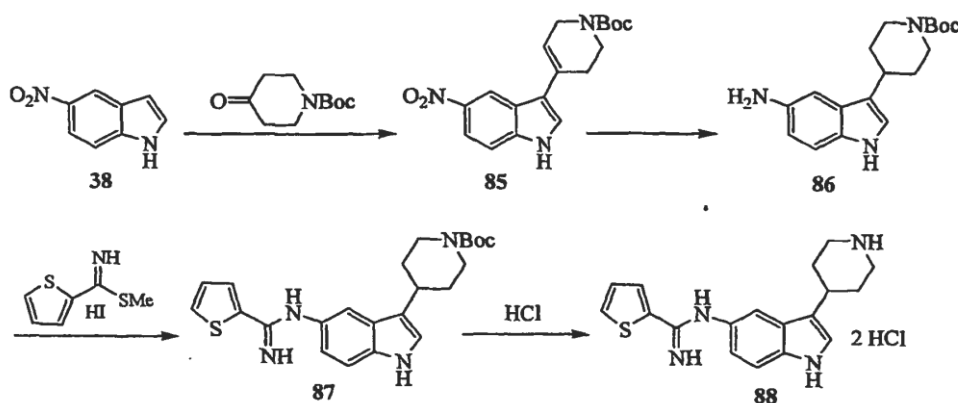
4-(5-Amino-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enil(metil)carbamato de *terc*-butilo (82):

Una solución del compuesto **81** (0,5 g, 1,364 mmol) en NH_3 2M en metanol (20 ml) se trató con Pd-C (0,05 g) y se barrió con hidrógeno gaseoso. La reacción se agitó a temperatura normal durante la noche (16 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La solución se filtró usando un lecho de celita y se lavó con CH_2Cl_2 :metanol (1:1, 3 x 20 ml). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexanos, 1:1) para obtener el compuesto **82** (0,46 g, cuantitativo) como un sólido en una relación 1:2 de diastereoisómeros. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,38, 1,41 (2s, 9H), 1,46-1,84 (m, 6H), 2,02-2,17 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,60-2,72 (2s, 3H), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,41 (s an, 2H), 6,42-6,50 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,85-6,87, 6,99-7,06 (2m, 2H), 10,23, 10,28 (2s, 1H); ESI-MS m/z (%): 366 ($M.Na^+$, 8), 344 (MH^+ , 10), 288 (100).

Metil(4-(5-(tiofeno-2-carboximidamido)-1H-indol-3-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (83): Una solución del compuesto **82** (0,44 g, 1,281 mmol) en etanol seco (20 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,73 g, 2,562 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (100 ml). El sólido se disolvió en solución saturada de $NaHCO_3$: CH_2Cl_2 (50 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). La capa de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el compuesto **83** (0,425 g, 73%) como una espuma en una relación 1:2 de diastereoisómeros. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,38-1,56 (m, 11H), 1,64-1,82 (m, 4H), 2,06-2,18 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 1H), 6,27 (s an, 1H), 6,62-6,66 (m, 1H), 6,95-7,11 (m, 3H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 10,59, 10,63 (2s, 1H); ESI-MS m/z (%): 453 (MH^+ , 100).

Sal de dihidrocloruro de N-(3-(4-(metilamino)ciclohexil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (84): El compuesto **83** (0,2 g, 0,441 mmol) se trató con solución de HCl 1N a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró y se lavó con agua (5 ml). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **84** (0,175 g, 94%) como un sólido en una relación 1:2 de diastereoisómeros. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,52-1,56 (m, 2H), 1,81-2,16 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,24-7,40 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,70-7,72 (m, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 8,58 (s an, 1H), 9,19 (s an, 2H), 9,65 (s an, 1H), 11,21, 11,26 (2s, 1H), 11,43 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 353 (MH^+ para la base libre, 100) 322 (85); ESI-HRMS calculada para $C_{20}H_{25}N_4S$ (MH^+ para la base libre), Calculada: 353,1808; Observada: 353,1794.

Ejemplo 24. N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (88)



4-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (85): Una solución de 5-nitroindol (**38**) (2,0 g, 12,334 mmol) en etanol seco, (20 ml) se trató con pirrolidina (3,08 ml, 37,002 mmol) seguida por *N*-Boc-4-

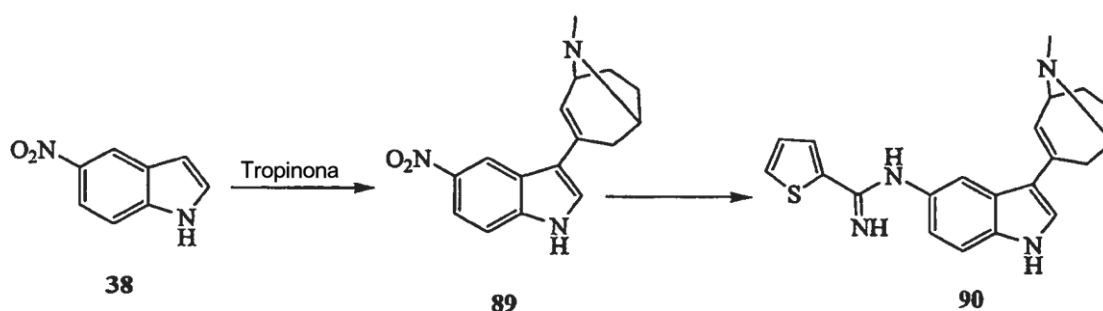
piperidona (4,91 g, 24,668 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 3 días. La reacción se llevó hasta temperatura normal, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexanos, 1:3) para obtener el compuesto **85** (4,2 g, cuantitativo) como un sólido. pf 210-212°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,36-1,43 (m, 11H), 3,57 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,08 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,71 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,1, Hz), 11,93 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 366 (M.Na⁺, 100), 288 (52).

4-(5-Amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (86): Una solución del compuesto **85** (0,5 g, 1,456 mmol) en NH₃ 2M en metanol (15 ml) se trató con Pd-C (0,05 g) y se purgó con hidrógeno gaseoso. La reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La solución se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con metanol:CH₂Cl₂ (1:1, 2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se evaporó para obtener el compuesto **86** (0,46 g, cuantitativo) como un sólido. pf 205-207°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,41-1,53 (m, 11H), 1,87-1,91 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 3H), 4,03-4,07 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,45 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 10,28 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 338 (M.Na⁺, 23), 316 (MH⁺, 11), 216 (100).

4-(5-(Tiofeno-2-carboximidamido)-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (87): Una solución del compuesto **86** (0,45 g, 1,426 mmol) en etanol seco (25 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,81 g, 2,853 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 3:97) para obtener el compuesto **87** (0,6 g, cuantitativo) como una espuma. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,40-1,56 (m, 11H), 1,90-1,94 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 3H), 4,02-4,06 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 3,6, 4,9 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 10,63 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 425 (MH⁺, 100).

Sal de dihidrocloruro de N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (88): Una solución del compuesto **87** (0,3 g, 0,706 mmol) se trató con solución de HCl 1N (20 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, el sólido se separó por filtración y se lavó con agua (5 ml). La capa acuosa se evaporó y el producto en bruto se recristalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **88** (0,29 g, 72%) como un sólido. Se descomponía a 230°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,90-2,10 (m, 4H), 3,00-3,13 (m, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,77 (s, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s an, 2H), 9,68 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 11,49 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 325 (MH⁺, base libre, 100), 242 (34), 163 (70); HRMS Calculada para C₁₈H₂₁N₄S (MH⁺); Calculada: 325,1494; Encontrado: 325,1481.

Ejemplo 25. N-(3-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-en-3-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (90):

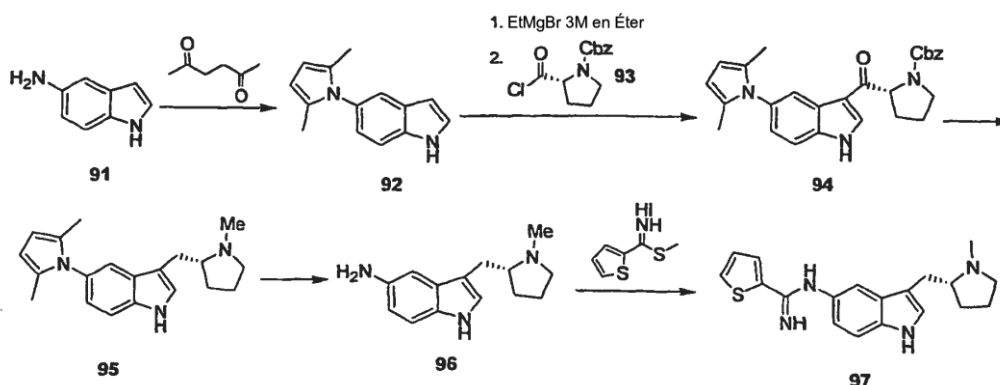


3-(8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-en-3-il)-5-nitro-1H-indol (89): Una solución de 5-nitroindol (**38**) (0,5 g, 3,083 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) se trató con tropinona (0,85 g, 6,617 mmol), seguido por H₃PO₄ 2M en ácido acético glacial (5 ml) a 100°C y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 24 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se vertió en solución de NH₄OH al 10% enfriada con hielo (50 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener el compuesto **89** (0,27 g, 31%) como un sólido. pf 234-236°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,51-1,60 (m, 1H), 1,79-1,86 (m, 1H), 1,95-2,14 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,43 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,61 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,86 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 284 (MH⁺, 100).

N-(3-(8-Metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-en-3-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (90): Una solución del compuesto **89** (0,25 g, 0,882 mmol) en etanol seco (10 ml) se trató con Pd-C (0,025 g) y se purgó con hidrógeno

gaseoso. La reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante la noche (14 h). El sólido se separó por filtración usando un lecho de celita y se lavó con etanol (2 x 5 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,5 g, 1,764 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 24 h. El etanol se evaporó y el material en bruto se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener el compuesto **90** (0,14 g, 44%) como un sólido. pf 93-95°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,60-1,65 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 1H), 2,02-2,26 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,83-2,89 (m, 1H), 3,46-3,55 (m, 1H), 6,20 (s an, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,10 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,60-7,72 (m, 2H), 10,99 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 363 (MH⁺, 65), 182 (100), 119 (48); ESI-HRMS calculada para C₂₁H₂₃N₄S (MH⁺), Calculada: 363,1633; Observada: 363,1637.

Ejemplo 26. (R)-N-(3-((1-Metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (97**):**



5-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol (92**)** (Macor et. al. J Org. Chem. 1994, 59(24), 7496): A un matraz de fondo redondo purgado con argón de 250 ml que contenía una barra agitadora magnética y una solución de 5-aminoindol (**91**) (15,00 g, 113 mmol) en tolueno anhidro (50 ml) se añadió acetonilacetona (25,4 ml, 216 mmol, 1,9 eq). El matraz se proveyó de una trampa de Dean-Stark con un depósito de 10 ml cargado con tolueno. La porción superior del matraz y el brazo de condensación se envolvieron con papel metalizado y el recipiente de reacción se puso en un baño de aceite precalentado hasta una temperatura de 125°C. La solución de color pardo oscuro se dejó agitar bajo un flujo continuo de argón a esta temperatura durante 45 minutos, seguido por el drenaje del depósito de disolvente de la trampa. Después de un total de 4 horas, la TLC (acetato de etilo al 5%, hexanos al 95%) revelaba que la reacción se había terminado. La reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura normal durante la noche. La reacción se vertió sobre un tapón de gel de sílice y el disolvente se expulsó mediante filtración a vacío. La sílice se lavó con hexanos (200 ml). Un precipitado blanco empezó a formarse casi inmediatamente en el filtrado. La sílice se lavó de nuevo con un solución de éter dietílico al 6%, hexanos al 94% (800 ml). Se recogieron cristales de ambos lavados y los filtrados se combinaron. El tapón se lavó con éter (150 ml) y el filtrado se combinó con los lavados. Los filtrados combinados se concentraron para suministrar un aceite pardo. El aceite se purificó en el Biotage SP-1 (éter al 0-8% en hexanos). La TLC revelaba que todos los productos eran idénticos (sólidos blancos) y todos los productos se combinaron. (Rendimiento: 17,10 g de sólido blanco, compuesto **92** (72%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,26 (s an, NH), 7,48-7,48 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,46 -7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,31 - 7,29 (t, 1H, J = 2,7), 7,04 -7,00 (dd, 1H, J = 2,1, 8,4), 6,61 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 2,05 (s, 6H). MS-ESI m/z (%): 211 (M⁺, 100).

(R)-2-(5-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (94**)** (Macor et. al. J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496):

a) Formación de **(R)-2-(clorocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (**93**)**: A un matraz de fondo redondo purgado con argón que contenía *N*-(benciloxicarbonil)-D-prolina (10,00 g, 40,1 mmol) se añadió diclorometano anhidro (120 ml). La reacción translúcida se trató con DMF (0,5 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (5,25 ml, 60,2 mmol) gradualmente, dando como resultado efervescencia. La reacción se agitó a temperatura normal bajo argón durante 4 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se secó durante la noche bajo alto vacío para dar un aceite. El material se usó como tal en la siguiente etapa.

b) A un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética y que contenía **93** (16,86 g, 80,2 mmol) se añadió benceno anhidro (100 ml). La solución se puso en un baño de agua de hielo y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de bromuro de etilmagnesio 3N en éter dietílico (28 ml, 84 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos, dando como resultado una solución de color amarillo oscuro. Una solución de **93** en benceno (50 ml) se añadió lentamente mediante una cánula a lo largo de un período de 5 minutos. La reacción se agitó en un baño de agua de hielo durante

2 horas, volviéndose de color rojo oscuro. La reacción se transfirió a un embudo separador y se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se volvía lechosa y translúcida. Solución de bicarbonato sódico adicional (30 ml) no permitía que el precipitado se disolviera, sin embargo, el límite de fase entre las capas se hacía más obvio. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se vertió como una solución amarilla mediante decantación. La capa acuosa se filtró para retirar el sólido y el disolvente incoloro resultante se sometió a reparto dos veces más con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron. El filtrado se concentró para suministrar un aceite amarillo. El aceite se trató con éter (100 ml). Después de agitar durante 15 minutos se había formado un sólido blancuzco. La reacción se agitó durante 1 h. El precipitado que se formaba se recogió mediante filtración a vacío y se secó bajo alto vacío. Se purificó mediante filtración a través de un tapón de gel de sílice usando éter, seguido por acetato de etilo, como eluyentes. Rendimiento: 9,5 g de sólido blanco, compuesto **94** (procedente del precipitado). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9,54, 9,20 (2s, 1H), 8,29-8,28 y 8,15-8,15 (2d, 1H, J=1,2 Hz), 7,81-7,80 y 7,76-7,75 (2d, 1H, J=2,7 Hz), 7,42 -7,30 (m, 4H), 7,13 - 6,93 (m, 3H), 5,90 (s an, 2H), 5,25-4,97 (m, 3H), 3,80 - 3,58 (m, 2H), 2,41- 2,20 (m, 1H), 2,16 -1,88 (m, 2H), 2,04 -1,99 (d, 8H), 1,64 (m, 1H). MS-ESI m/z (%) 442 (M⁺, 100).

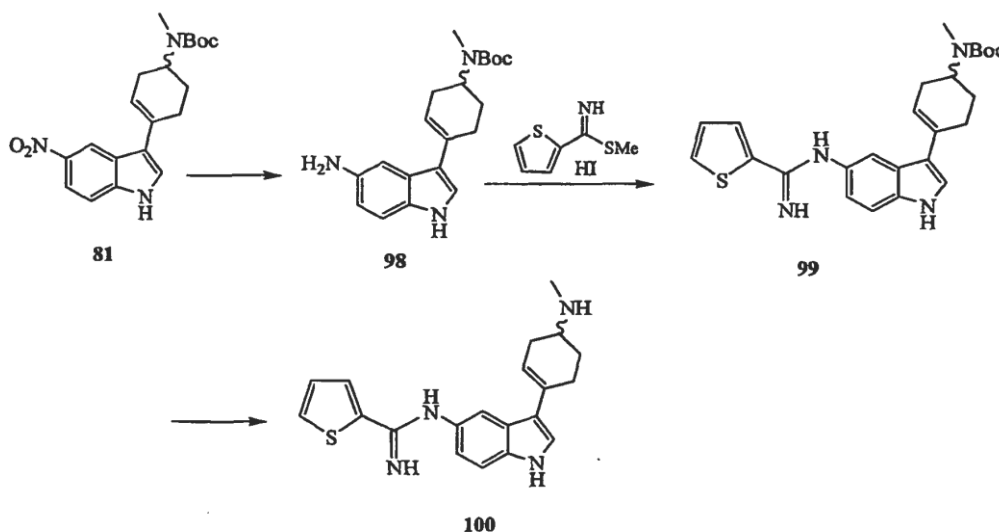
(R)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)metil-1H-indol (95) (Macor et. al. J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496): A un matraz de fondo redondo purgado con argón que contenía una barra agitadora magnética y una solución de hidruro de litio y aluminio (1,93 g, 50,9 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió una solución de **94** (5,00 g, 11,3 mmol) en THF anhidro (30 ml). El matraz se proveyó de un condensador y se puso en un baño de aceite. La reacción se calentó hasta 75°C y se agitó a reflujo con un flujo de argón durante 4,5 horas. Se juzgaba que la reacción había terminado mediante TLC (NH₃ 2M al 10% en metanol, CH₂Cl₂ al 90%) y se enfrió gradualmente hasta temperatura normal. La reacción se enfrió adicionalmente al poner el matraz en un baño de agua de hielo, seguido por la adición en porciones de decahidrato de sulfato sódico sólido (20 g). La reacción se diluyó con agua fría (50 ml) seguida por acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se agitó bajo argón durante 17 horas. La reacción se transfirió a un embudo separador. El sólido residual del matraz se lavó tanto con agua como con acetato de etilo y los lavados se transfirieron al embudo. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron después de decantar para suministrar un aceite amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 2M al 10% en metanol, CH₂Cl₂ al 90%) para suministrar el producto deseado así como algo de material de partida recuperado. Rendimiento: 1,827 g de sólido blanco, compuesto **95** (52,5%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,26 (s an, 1H), 7,45 -7,44 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,41 -7,38 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,13 - 7,12 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,02 - 6,99 (dd, 1H, J = 1,8, 8,1 Hz), 5,92 (s an, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,68-2,61 (q, 1H, J = 9,3, 14,1 Hz), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,28 - 2,19 (q, 1H, J = 9, 17,1 Hz), 2,05 (s an, 6H), 1,89 - 1,56 (m, 4H). MS-ESI m/z (%): 308 (M⁺, 100).

(R)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-amina (96) (Macor et. al. J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496): A un matraz de fondo redondo purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética y que contenía una solución amarilla de **95** (1,80 g, 5,85 mmol) en 2-propanol anhidro (50 ml) y agua (15 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina sólido (8,14g, 117,1 mmol) en una porción. Se añadió trietilamina (8,15 ml, 58,5 mmol) a través de una jeringa y el matraz se proveyó de un condensador. El recipiente se puso en un baño de aceite y se calentó hasta reflujo. La reacción se agitó a reflujo bajo argón durante 5 horas. La TLC (NH₃ 2M al 10% en metanol, CH₂Cl₂ al 90%) revelaba que todavía estaba presente algo de material de partida. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y se agitó durante la noche. La reacción se volvió a poner a reflujo y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y se añadieron lentamente pellas de hidróxido sódico (2,34 g, 58,5 mmol). La reacción se agitó vigorosamente durante 17,5 horas y la solución naranja se volvía amarilla con un precipitado blanco. La reacción se filtró a través de celita, seguido por el lavado de la celita con 2-propanol (40 ml) y la concentración del filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M al 10% en metanol, CH₂Cl₂ al 90%) usando un tapón de gel de sílice de aproximadamente 10 cm de diámetro por 15 cm de altura para suministrar un aceite naranja. Este producto se sometió a reparto entre salmuera (5 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro antes de decantarse. La concentración suministraba un aceite naranja, compuesto **96** (815 mg, 60%).

Dihidrocloreto de (R)-N-(3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (97): A un matraz de fondo redondo purgado con argón se cargaron **96** (350 mg, 1,53 mmol) e hidroyoduro de tiofeno-2-carbimidato de metilo (870 mg, 3,05 mmol) seguido por etanol absoluto (10 ml). La reacción se agitó usando una barra agitadora magnética durante 18 horas a temperatura normal. La TLC (amoníaco 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90%) revelaba que toda la amina de partida había reaccionado. La reacción se trató con éter (70 ml) y el precipitado amarillo resultante se recogió mediante filtración a vacío y se lavó con éter. El precipitado se lavó del filtro usando una solución de hidróxido sódico 1N (10 ml) seguida por acetato de etilo (20 ml). Este filtrado se transfirió a un embudo separador y, después de la agitación, la fase acuosa se retiró. Las capas orgánicas se recogieron y las acuosas se lavaron dos veces más con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para suministrar un aceite amarillo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(amoníaco 2M al 5-10% en metanol/diclorometano al 95-90%) para suministrar un aceite amarillo. El producto purificado se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1M en éter (5 ml). Después de agitar durante 30 minutos, el precipitado se recogió mediante filtración a vacío. El precipitado se lavó con éter, se secó bajo succión y se secó adicionalmente bajo alto vacío para proporcionar el compuesto **97** (470 mg de sólido amarillo, 74,7%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,587 (s, 1H), 7,71-7,70 (d, J = 3Hz, 1H), 7,59-7,58 (d, J =4,8Hz, 1H), 7,28-7,25 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,11-7,10 (d, J =4,5Hz, 1H), 7,07-7,06 (d, J =1,5Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,64-6,62 (d, J =8,1 Hz, 1H), 6,21 (s an, 2H), 3,18-3,16 (d, J = 5,HZ, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 4H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,71-1,30 (m, 4H). ESI-MS m/z (%): 339 ($M+1$, 100).

Ejemplo 27. N-(3-(4-(metilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (100)



Metil(4-(5-nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enil)carbamato de *terc*-butilo (81):

Por favor, véase el Ejemplo 23 para los detalles sintéticos.

4-(5-Amino-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enil(metil)carbamato de *terc*-butilo (98):

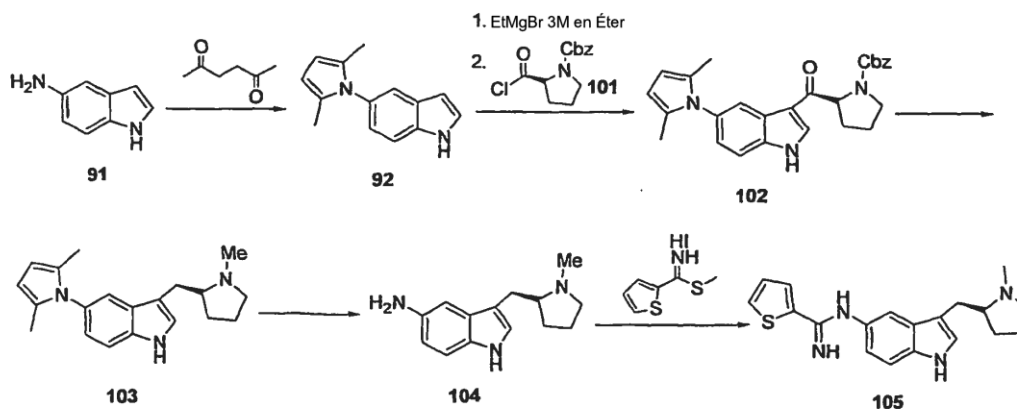
Una solución del compuesto **81** (0,5 g, 1,346 mmol) en metanol seco (20 ml) se trató con hidrato de hidrazina (0,41 ml, 13,461 mmol) seguido por Ni Raney (0,1 g) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 30 min. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró a través de un lecho de celita, se lavó con CH_2Cl_2 :metanol (1:1, 3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexanos, 1:1) para obtener el compuesto **98** (0,43 g, 94%) como una espuma. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1,38-1,41 (m, 11H), 1,76-1,86 (m, 2H), 2,14-2,42 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 6,00 (s an, 1H), 6,48 (dd, 1H, J = 1,8, 8,2 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 10,60 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 364 ($M+\text{Na}^+$, 7), 342 (MH^+ , 11), 286 (100).

Metil(4-(5-(tiofeno-2-carboximidamido)-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enil)carbamato de *terc*-butilo (99): Una solución del compuesto **98** (0,415 g, 1,215 mmol) en etanol seco (20 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,693 g, 2,430 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 (25 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el compuesto **99** (0,37 g, 68%) como una espuma. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 1,20-1,26 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 4,06-4,16 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,28 (s an, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 10,94 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 451 (MH^+ , 100).

N-(3-(4-(metilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (100): Una solución del compuesto **99** (0,35 g, 0,776 mmol) se trató con TFA al 20% en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C y la agitación se continuó durante 1 h a la misma temperatura. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se diluyó con NH_3 acuoso al 10% (15 ml) y el producto se extrajo en CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La capa de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó

(Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener el compuesto **100** (0,2 g, 74%) como un sólido. pf 167-169°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,39-1,47 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,40-2,46 (m, 1H), 2,57-2,61 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,19 (s an, 2H), 6,65 (dd, 1H, J = 1,5, 8,2 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 4,2, 4,9 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 10,87 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 351 (MH⁺, 66), 320 (54), 160 (63), 119 (100); ESI-HRMS calculada para C₂₀H₂₃N₄S (MH⁺), Calculada: 351,1654; Observada: 351,1637.

Ejemplo 28. (S)-N-(3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (105):



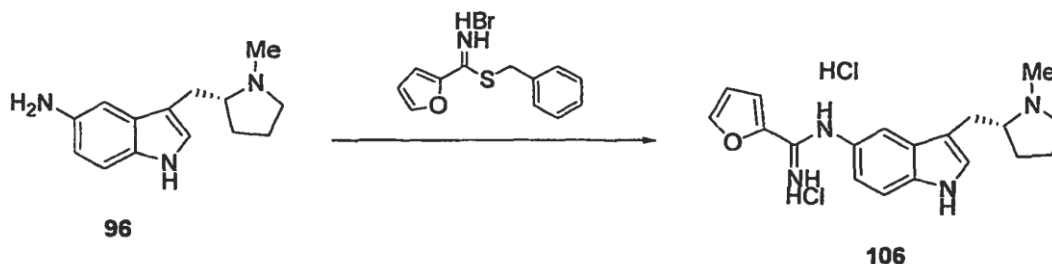
a) 5-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol (92): Véase el Ejemplo 26 para los detalles experimentales.

b) (S)-2-(5-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (102): (Macor et. al. J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496). De una manera similar a la síntesis de **94**, Ejemplo 26, el compuesto **102** se aisló como una espuma blancuzca (4,35 g, 49%). ¹H NMR(CDCl₃) δ: 9,46, 9,12 (2s, 1H), 8,28-8,28 y 8,16-8,16 (2d, 1H, J=1,2 Hz), 7,86-7,85 y 7,78-7,77 (2d, 1H, J=2,7 Hz), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,14 - 6,96 (m, 3H), 5,90 (s an, 2H), 5,25-4,97 (m, 3H), 3,80 - 3,58 (m, 2H), 2,41 - 2,20 (m, 1H), 2,16 - 1,88 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (d, 8H), 1,64 (m, 1H). MS-ESI m/z (%): 442 (M⁺, 100).

(S)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol (103): (Macor et. al. J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496). De una manera similar a la síntesis de **95**, Ejemplo 26, el compuesto **103** se aisló como una espuma blanca, 1,26 gramos (44%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,11 (s an, 1H), 7,45 - 7,44 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,41- 7,38 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,12-7,11 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,03 - 6,99 (dd, 1H, J = 1,8, 8,1 Hz), 5,92 (s an, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (q, 1H, J = 9,3,14,1 Hz), 2,42 (s, 4H), 2,28 - 2,19 (q, 1H, J = 9, 17,1 Hz), 2,05 (s, 6H), 1,89 - 1,56 (m, 4H).

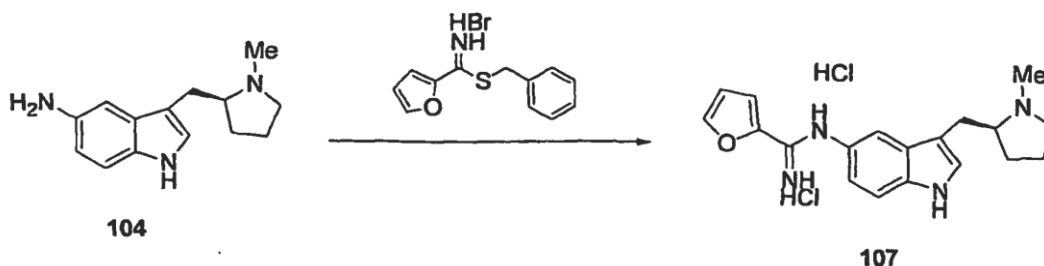
(S)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-amina (104). De una manera similar a la síntesis de **96**, Ejemplo 26, el compuesto **104** se aisló como un aceite pardo, 149 mg (86%). ¹H NMR (CDCl₃) concuerda con la bibliografía previa (Macor et. al. J. Org. Chem. 1994, 59(24), 7496).

(S)-N-(3-((1-Metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (105): De una manera similar a la síntesis de **97**, Ejemplo 26, el tratamiento de **105** con hidroyoduro de tiofeno-2-carbimidatioato de metilo en etanol daba el producto final después de la purificación como un sólido naranja (62 mg, 77%). ¹H NMR (sal de HCl) (DMSO-d₆) (11,45 (d, J=19,8Hz, 1H), 10,89 (m, 1H), 9,69 (s an, 1H), 8,63 (s an, 1H), 8,19 - 8,17 (d, J=4,2 Hz, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,56-7,53 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48-7,47 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,41-7,38 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,17-7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,81-2,80 (d, J=4,8Hz, 3H), 2,10 - 1,70 (m, 5H), 1,28 - 1,23 (m, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 2H). ESI-MS: MH⁺ = 339 (100).

Ejemplo 29. Preparación de (*R*)-*N*-(3-((1-Metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (106)

(*R*)-3-((1-Metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-amina (96): Véase el Ejemplo 26 para los detalles experimentales.

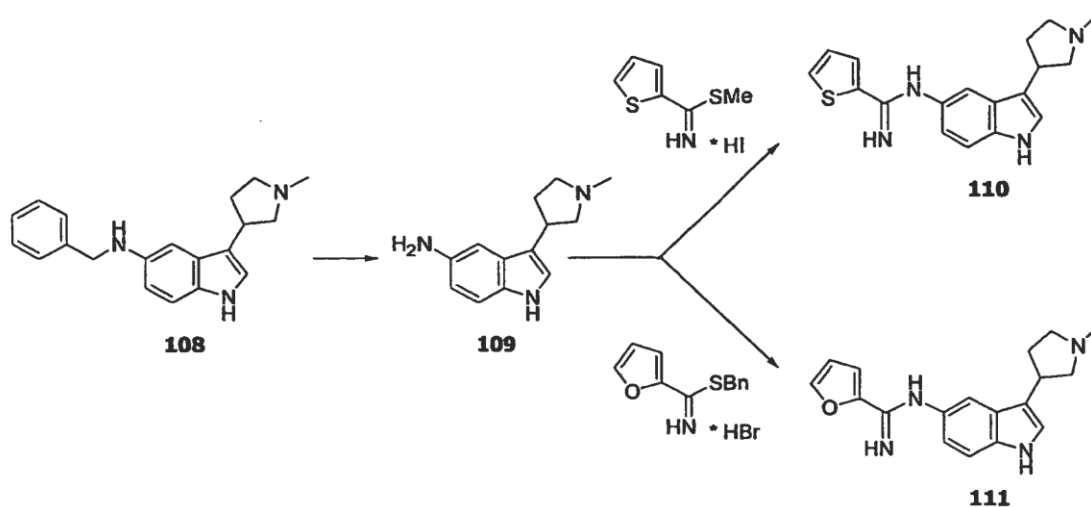
(*R*)-*N*-(3-((1-Metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (106): De una manera parecida al compuesto **97**, Ejemplo 26, usar hidrobromuro de furano-2-carbimidotioato de bencilo generaba el compuesto de epígrafe **106**. (sólido pardo, 86 mg, 51,8 % de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31-7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07-7,06 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,74 - 6,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,18 - 3,16 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

Ejemplo 30. Dihidrocloruro de (*S*)-*N*-(3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (107):

(*S*)-3-((1-Metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-amina (104): Véase el Ejemplo 28 para los detalles experimentales.

Dihidrocloruro de (*S*)-*N*-(3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (107): De una manera parecida al compuesto **105**, Ejemplo 28, usar hidrobromuro de furano-2-carbimidotioato de bencilo generaba el compuesto del epígrafe **107** como un sólido naranja claro (63 mg, 25%). ¹H NMR (sal de di-HCl) (DMSO-*d*₆) δ: 11,60 (s, 1H), 11,41-11,40 (d, *J*=1,2Hz, 1H), 11,09 (s an, 1H), 9,71 (s an, 1H), 8,66 (s an, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55-7,52 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,47 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 7,13-7,10 (dd, *J*=1,8, 9 Hz, 1H), 6,94 - 6,92 (dd, *J*=1,2, 3,6 Hz, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 3,43-3,37 (dd, *J* = 4,8, 13,8 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,80-2,79 (d, *J*=4,5Hz, 3H), 2,10 -1,70 (m, 5H), 1,28 - 1,23 (m, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 2H).

Ejemplo 31. *N*-(3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (110) y *N*-(3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (111):



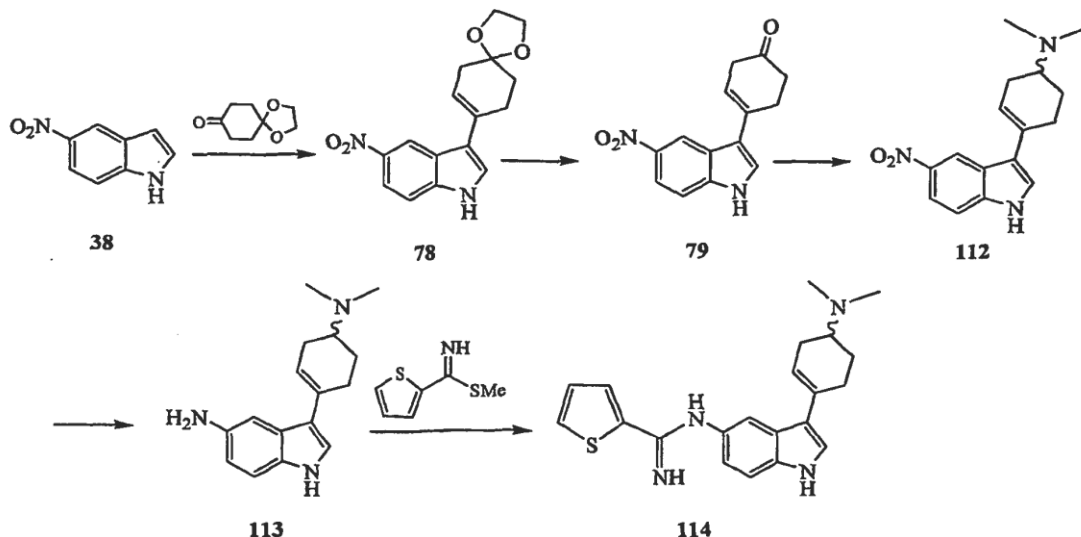
a) ***N*-bencil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indol-5-amina (108)**: Macor, J. E et. ál J. Med. Chem. 37, 2509-2512, (1994).

b) ***N*-bencil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indol-5-amina (110)**: *N*-bencil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indol-5-amina **108** (500 mg, 1,637 mmol) se disolvió en etanol anhidro (10 ml) en un matraz seco purgado con argón. Hidróxido de paladio, 20% en peso sobre carbono, húmedo (560 mg, 0,796 mmol) se añade rápidamente y la atmósfera del matraz se evacúa mediante una bomba de vacío y se reemplaza por hidrógeno de un globo. La atmósfera se evacúa del matraz y se reemplaza por hidrógeno dos veces más y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura normal. Después de 48 horas, la cromatografía en capa fina en un sistema disolvente de (NH₃ 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90%) muestra aproximadamente 80-85% de conversión en **109**, 3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indol-5-amina. La mezcla se filtra a través de un taco de celita para retirar los materiales insolubles, el taco se lava con etanol anhidro (10 ml) y el disolvente se evapora y el compuesto se seca brevemente en una bomba de vacío. La amina en bruto se disuelve en etanol anhidro (20 ml) y se divide en dos porciones. Una mitad de la solución etanólica de **109** (10 ml) se carga a un matraz pequeño purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética. Se añade al matraz hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (350 mg, 1,227 mmol) y la reacción se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 96 horas, momento en el cual el disolvente se evapora y el residuo se somete a reparto entre H₂O y acetato de etilo y se añade solución de hidróxido sódico 1M para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95% hasta NH₃ 2M al 15% en metanol/diclorometano al 85%) para aportar un sólido amarillo claro **110** (96 mg, 36,2% de rendimiento); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10,59 (s an, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 3,2), 7,59 (d, 1H, J = 5,1), 7,27 (d, 1H, J = 8,5), 7,14-7,05 (2 x m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H, J = 8,3,1,5), 6,27 (s an, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,93 (t, 1H, J = 8,4), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H); MS (ESI⁺): 325 (M+1, 100%). ESI-HRMS calculada para C₁₈H₂₁N₄S (MH⁺): 325,1488, Observada: 325,1481.

c) ***N*-(3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (111)**: La mitad restante de la solución etanólica de **109** (10 ml, véase anteriormente) se carga a un matraz pequeño purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética. Se añade al matraz hidrobromuro de furano-2-carbimidotioato de bencilo (366 mg, 1,227 mmol) y la reacción se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 24 horas, momento en el cual el disolvente se evapora y el residuo se somete a reparto entre H₂O y acetato de etilo y se añade solución de hidróxido sódico 1M para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95% hasta NH₃ 2M al 20% en metanol/diclorometano al 80%) para aportar una espuma de color amarillo claro **111** (170 mg, 67,4% de rendimiento); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10,61 (s an, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,5), 7,17-7,04 (2 x m, 3H), 6,68 (d, 1H, J = 8,2), 6,62 (s, 1H), 6,40 (s an, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 2,94 (t, 1H, J = 8,3), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,16

(m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H); MS (ESI+): 309 (M+1, 100%). ESI-HRMS calculada para C₁₈H₂₁N₄O (MH⁺): 309,1717, Observada: 309,1709.

Ejemplo 32, N-(3-(4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (114):



5-Nitro-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1H-indol (78): Una solución de 5-nitroindol (**38**) (3,0 g, 18,501 mmol) en metanol seco (50 ml) se trató con KOH (5,6 g) a temperatura normal. Después de agitar durante 10 min., se añadió cetol monoetilénico de 1,4-ciclohexanodiona (7,22 g, 46,253 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 36 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se diluyó con agua (50 ml), el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (2 x 10 ml). El precipitado se secó bajo vacío para obtener el compuesto **78** (4,7 g, 85%) como un sólido. Para los datos espectrales, por favor véase el Ejemplo 23.

4-(5-Nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enona (79): Una solución del compuesto **78** (4,7 g, 15,650 mmol) en acetona (50 ml) se trató con HCl acuoso al 10% (50 ml) a temperatura normal y se agitó durante la noche (14 h). La acetona se evaporó y el producto en bruto se basificó usando solución acuosa de NH₄OH al 10% (100 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con solución de NH₄OH al 10% (2 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml). El producto se secó bajo vacío para obtener el compuesto **79** (4,0 g, cuantitativo) como un sólido. Para los datos espectrales, por favor véase el Ejemplo 23.

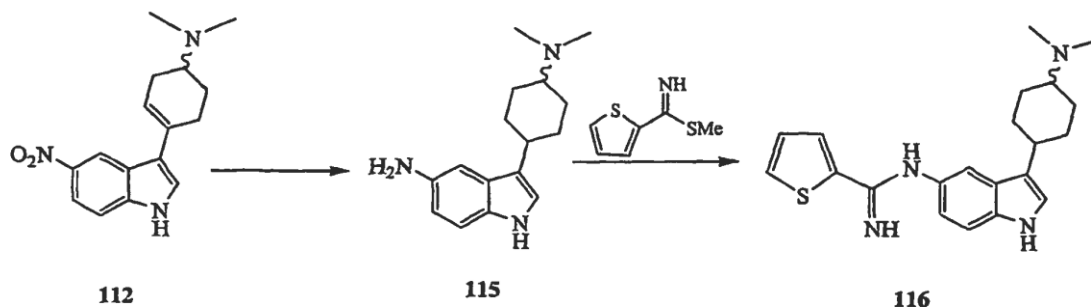
N,N-Dimetil-4-(5-nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enamina (112): Una solución del compuesto **79** (1,0 g, 3,902 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (10 ml) se trató con hidrocloreto de N,N-dimetilamina (0,31 g, 3,902 mmol), AcOH (0,22 ml, 3,902 mmol), NaBH(OAc)₃ (1,24 g, 5,853 mmol) a temperatura normal y la mezcla resultante se agitó durante la noche (14 h). La reacción se diluyó con NaOH 1N (30 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener el compuesto **112** (0,73 g, 66%) como un sólido pardo. pf 234-236°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,43-1,57 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 7H), 2,39-2,62 (m, 4H), 6,15 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,82 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 286 (MH⁺, 100).

3-(4-(Dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-5-amina (113): Una solución del compuesto **112** (0,21 g, 0,735 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con Ni Ra (0,05 g) seguido por hidrato de hidrazina (0,22 ml, 7,359 mmol) a temperatura normal. La reacción se puso en un baño de aceite precalentado y se sometió a reflujo durante 5 min. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con metanol (2 x 10 ml). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener el compuesto **113** (0,185 g, cuantitativo) como una espuma. pf 63-65°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,40-1,52 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,08-2,57 (m, 11H), 4,47 (s, 2H), 5,99 (s an, 1H), 6,47 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,55 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 256 (MH⁺, 100), 211 (41).

N-(3-(4-(dimetilamino)ciclohex-1-enil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (114): Una solución del compuesto **113** (0,18 g, 0,704 mmol) en etanol seco (10 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,4 g, 1,409 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y el producto se extrajo en

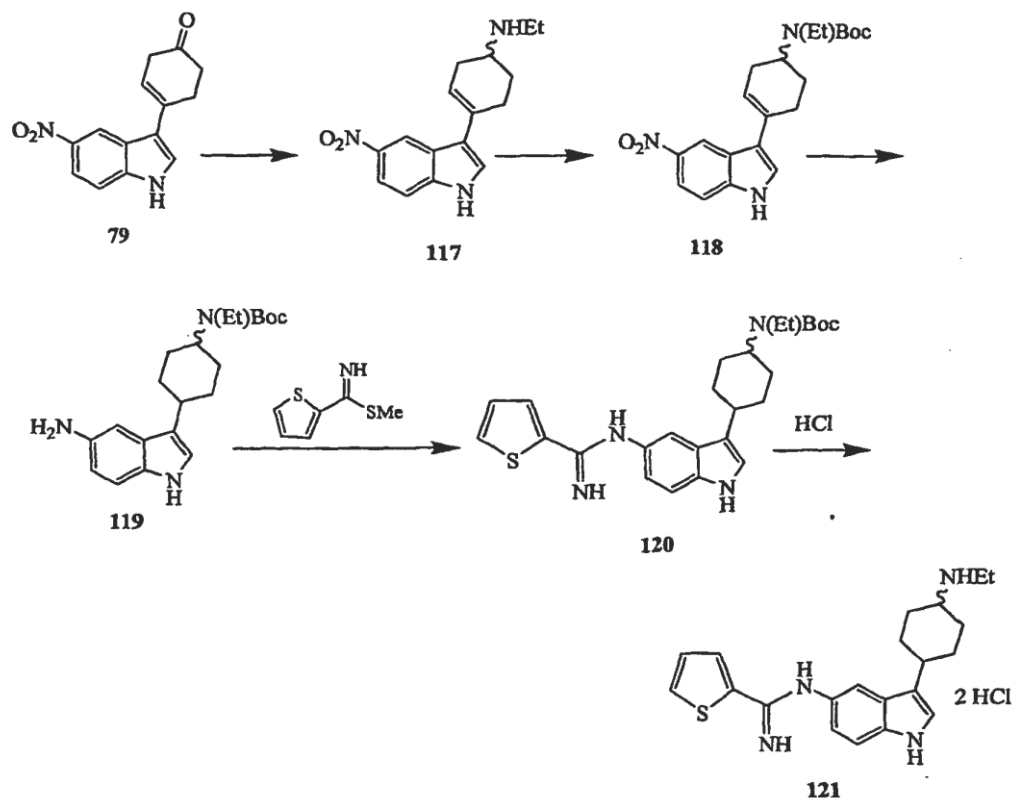
CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂ 1:9) para obtener el compuesto **114** (0,24 g, 90%) como un sólido. pf 113-115°C; ¹H NMR (DMSP-*d*₆) δ 1,42-1,53 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 8H), 2,31-2,60 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 6,21 (s an, 2H), 6,65 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,4 Hz), 7,09 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 10,88 (s, 1H); ESI-MS *m/z* (%): 365 (MH⁺, 39), 320 (38), 183 (76), 160 (100); ESI-HRMS calculada para C₂₁H₂₅N₄S (MH⁺), Calculada: 365,1813; Observada: 365,1794.

Ejemplo 33. *N*-(3-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (116):



***N,N*-Dimetil-4-(5-nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enamina (112):** para los detalles experimentales y los datos espectrales completos, véase el Ejemplo 32.

***N*-(3-(4-(Dimetilamino)ciclohexil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (116):** Una solución del compuesto **112** (0,43 g, 1,506 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con Pd al 10%-C (0,04 g) y se purgó con hidrógeno gaseoso a temperatura normal. La reacción se agitó a la misma temperatura bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante la noche (14 h). La reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con etanol seco (2 x 5 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,85 g, 3,013 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el material en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 1:9) para obtener el compuesto **116** (0,4 g, 72%, a lo largo de dos etapas) como un sólido amarillo. pf 104-106°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1,39-1,60 (m, 3H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 3H), 2,05-2,08 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,64-2,71 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 1H), 6,48 (s an, 1H), 6,64 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,4 Hz), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,10 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 10,57 (s, 1H); ESI-MS *m/z* (%): 367 (MH⁺, 31), 322 (18), 184 (100); ESI-HRMS calculada para C₂₁H₂₇N₄S (MH⁺), Calculada: 367,1965; Observada: 367,1950.

Ejemplo 34. N-(3-(4-(Etilamino)ciclohexil)-H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (121):

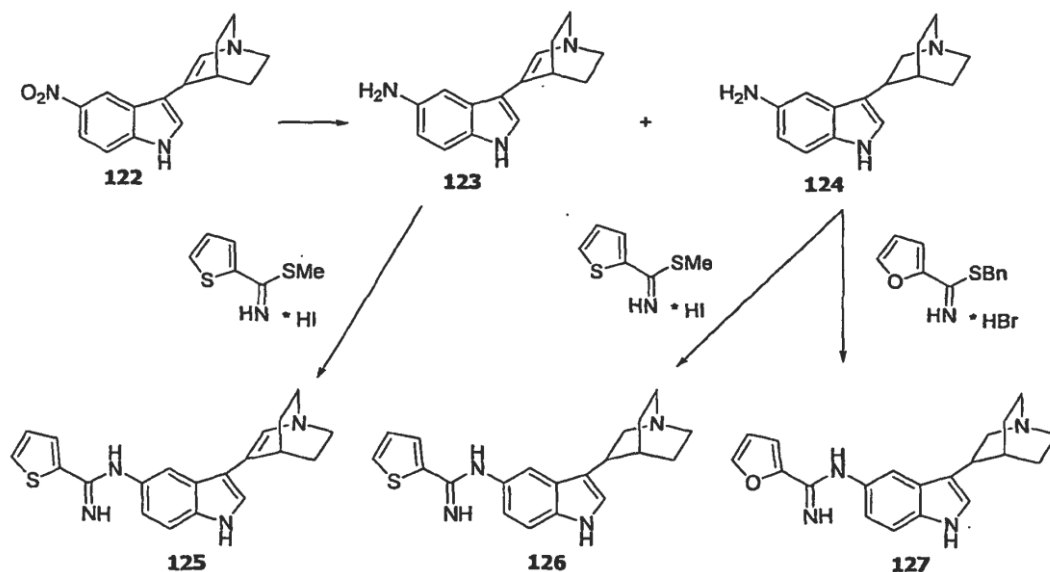
4-(5-Nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enona (79): Véase el Ejemplo 23 para los detalles experimentales y los datos espectrales completos.

- 5 **N-Etil-4-(5-nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enamina (117):** Una solución del compuesto **79** (1,0 g, 3,902 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (10 ml) se trató con hidrocloreto de etilamina (0,31 g, 3,902 mmol), ácido acético glacial (0,22 ml, 3,902 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,24 g, 5,853 mmol) a temperatura normal y la mezcla resultante se agitó durante la noche (14 h). La reacción se diluyó con NaOH 1N (30 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 1:9) para obtener el compuesto **117** (1,08 g, 97%) como un sólido amarillo oscuro. pf 177-179°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,03 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,40-2,80 (m, 3H), 3,16 (s, 2H), 4,07 (s an, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,62 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, $J = 2,4, 9,0$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 11,83 (s an, 1H); ESI-MS m/z (%): 286 (MH^+ , 100).
- 10 **Etil-(4-(5-nitro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enil)carbamato de *tert*-butilo (118):** Una solución del compuesto **117** (1,05 g, 3,679 mmol) en 1,4-dioxano seco (20 ml) se trató con Et_3N (1,02 ml, 7,359 mmol) seguido por $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,84 g, 3,863 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó durante la noche (14 h). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 1:1) para obtener el compuesto **118** (1,1 g, 78%) como un sólido amarillo. pf 217-219°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,09 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,42 (s, 9H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,27-2,43 (m, 2H), 2,56-2,62 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 4,05 (s an, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,64 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,7$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 11,85 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 408 ($\text{M}+\text{Na}$, 95), 386 (MH^+ , 9), 330 (73), 286 (100).
- 15 **4-(5-Amino-1H-indol-3-il)ciclohexil(etil)carbamato de *tert*-butilo (119):** Una solución del compuesto **118** (0,55 g, 1,427 mmol) en NH_3 2M en metanol (10 ml) se trató con Pd-C (0,05 g) y se barrió con hidrógeno gaseoso. La reacción se agitó a temperatura normal durante la noche (16 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La solución se filtró a través de un lecho de celita usando lavados con metanol (2 x 10 ml). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 2,5:97,5) para obtener el compuesto **119** (0,43 g, 84%) como un sólido en una relación 2:3 de diastereoisómeros. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,99, 1,07 (2t, 3H, $J = 7,2, 6,6$ Hz), 1,37-1,51 (m, 11H), 1,63-1,78 (m, 4H), 2,01-2,18 (m, 2H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 2H), 3,68-3,80 (m, 1H), 4,52 (s an, 2H), 6,44-6,47 (m, 1H), 6,66-6,70 (m, 1H), 6,86-6,88, 6,99-7,06 (2m, 2H), 10,23, 10,27 (2s, 1H); ESI-MS m/z (%): 380 ($\text{M}+\text{Na}$, 6), 358 (MH^+ , 5), 302 (100), 258 (54); ESI-HRMS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ (MH^+), Calculada: 358,2507; Observada: 358,2489,
- 20
- 25
- 30

Etil-(4-(5-(tiofeno-2-carboximidamido)-1H-indol-3-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (120): Una solución del compuesto **119** (0,4 g, 1,119 mmol) en etanol seco (20 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,63 g, 2,239 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó, se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). La capa de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **120** (0,4 g, 60%) como un sólido amarillo en una relación 2:3 de diastereoisómeros cis-trans. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,98-1,08 (m, 3H), 1,38-1,56 (m, 11H), 1,68-1,85 (m, 4H), 2,05-2,18 (m, 2H), 3,02-3,17 (m, 3H), 3,70-3,76 (m, 1H), 6,31 (s an, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,70-7,72 (m, 1H), 10,59, 10,62 (2s, 1H); ESI-MS m/z (%): 467 (MH⁺, 100).

N-(3-(4-(Etilamino)ciclohexil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (121): El compuesto **120** (0,26 g, 0,557 mmol) se trató con solución acuosa de HCl 1N a temperatura normal y la solución resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró y se lavó con agua (5 ml). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **121** (0,23 g, 94%) como un sólido en una relación 2:3 de diastereoisómeros. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,22-1,29 (m, 3H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,80-2,16 (m, 6H), 2,74-3,23 (m, 4H), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,24-7,52 (m, 3H), 7,68-7,72 (m, 1H), 8,14-8,18 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,97-9,09 (m, 2H), 9,64 (s, 1H), 11,20, 11,27 (2s, 1H), 11,42 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 367 (MH⁺ para la base libre, 18), 322 (100), 184 (19), 119 (39); ESI-HRMS calculada para C₂₁H₂₇N₄S (MH⁺, base libre), calculada: 367,1959; observada: 367,1950.

Ejemplo 35. N-(3-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-2-en-3-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (125), N-(3-(quinuclidin-3-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (126) y N-(3-(quinuclidin-3-il)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (127):



(a) 3-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-2-eno 1 (122): Schiemann *et. al.* Sol. Pat. EE. UU. US2004/012935 A1

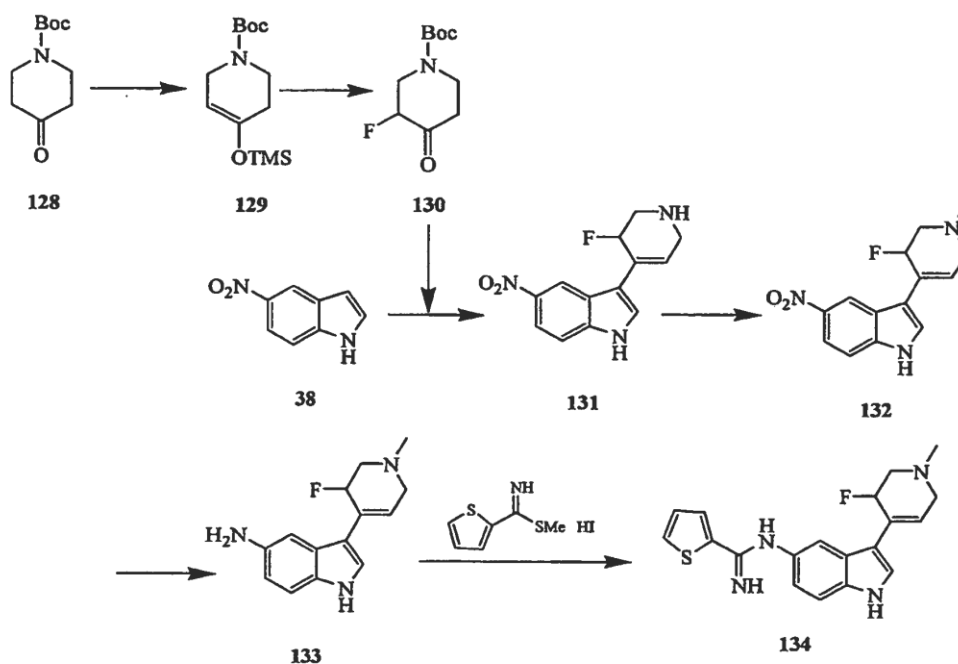
(b) N-(3-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-2-en-3-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (125) y N-(3-(quinuclidin-3-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (126): 3-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-2-eno (compuesto **122**, 250 mg, 0,928 mmol) se disolvió en metanol anhidro (10 ml) en un matraz seco purgado con argón. Se añade rápidamente paladio, 10% en peso sobre carbono activado, (49,2 mg, 0,0463 mmol) y la atmósfera del matraz se evacúa mediante una bomba de vacío y se reemplaza por hidrógeno procedente de un globo. La atmósfera se evacúa del matraz y se reemplaza por hidrógeno dos veces más y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura normal. Después de 17 horas, la cromatografía en capa fina en un sistema disolvente de (NH₃ 2M al 20% en metanol/diclorometano al 80%) muestra el consumo completo del material de partida **122**, y una mezcla de 2 nuevos productos; el compuesto 2, 3-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-2-en-3-il)-1H-indol-5-amina (**123**), y el 3, 3-(quinuclidin-3-il)-1H-indol-5-amina (**124**) en la relación de 60/40 mediante TLC. La mezcla se filtra a través de un taco de celita para retirar los materiales insolubles, el taco se lava con metanol anhidro (10 ml) y la solución de las dos aminas se divide en dos porciones. Una mitad de la solución metanólica de **123** y **124** se carga a un matraz

pequeño purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética. Se añade al matraz hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (172 mg, 0,603 mmol) y la reacción se agita bajo argón a temperatura ambiente durante 24 horas, momento en el cual el disolvente se evapora y el residuo se somete a reparto entre H₂O y acetato de etilo y se añade solución de hidróxido sódico 1M para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (NH₃ 2M al 10% en metanol/ diclorometano al 90% hasta NH₃ 2M al 20% en metanol/diclorometano al 80%) para aportar 2 productos; el sólido amarillo claro **125** (50 mg, 31,0% de rendimiento); ¹H NMR (DMSO) δ: 11,37 (s an, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,7), 7,72 (d, 1H, J = 2,5), 7,65 (d, 1H, J = 3,8), 7,40 (d, 1H, J = 8,5), 7,19 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,50 (s an, 2H), 2,97-2,81 (m, 3H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H); MS (ESI+): 349 (M+1, 40%). ESI-HRMS calculada para C₂₀H₂₁N₄S (MH⁺): 349,1495, Observada: 349,1481 y el sólido amarillo claro **126** (65 mg, 40,1% de rendimiento); ¹H NMR (DMSO) δ: 10,72 (s an, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 3,4), 7,59 (d, 1H, J = 5,2), 7,30-7,25 (2 x m, 2H), 7,09 (dd, 1H, J = 5,2, 3,8), 6,92 (s, 1H), 6,65 (dd, 1H, J = 8,3, 1,5), 6,20 (s an, 2H), 3,32-3,19 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 1,98-1,79 (2 x m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 1H); MS (ESI+): 351 (M+1, 10%), 176 (M⁺⁺ doblemente cargado, 100%). ESI-HRMS calculada para C₂₀H₂₃N₄S (MH⁺): 351,1651, Observada: 351,1637.

***N*-(3-(quinuclidin-3-il)-1H-indol-5-il)furano-2-carboximidamida (**127**):**

Una solución que contiene **123** y **124** (10 ml, 0,465 mmol) en metanol (véase anteriormente) se carga a un matraz pequeño purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética. Se añade al matraz hidrobromuro de furano-2-carbimidotioato de bencilo (207 mg, 0,696 mmol) y la reacción se agita bajo argón a temperatura ambiente durante 48 horas, momento en el cual el disolvente se evapora y el residuo se somete a reparto entre H₂O y acetato de etilo y se añade solución de hidróxido sódico 1M para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó dos veces a través de cromatografía sobre gel de sílice (NH₃ 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90% hasta NH₃ 2M al 30% en metanol/diclorometano al 70%) para aportar un sólido beis **127** (51 mg, 32,9% de rendimiento); ¹H NMR (DMSO) δ: 10,76 (s an, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31-7,28 (2 x m, 2H), 7,09 (s an, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,47-3,27 (m, 2H), 3,09-2,95 (2 x m, 4H), 2,85-2,79 (m, 1H), 1,97-1,81 (2 x m, 2H), 1,78-1,58 (2 x m, 2H), 1,44-1,33 (m, 1H); MS (ESI+): 335 (M+1, 20%), 168 (M⁺⁺ doblemente cargado, 100%). ESI-HRMS calculada para C₂₀H₂₃N₄O (MH⁺): 335,1866, Observada: 335,1882.

***N*-(3-(3-fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (**134**):**



4-(Trimetilsililo)-5,6-dihidropiridine-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (129):

Una solución del compuesto **128** (6,0 g, 30,112 mmol) en DMF seca (12 ml) se trató con cloruro de trimetilsililo (4,58 ml, 36,135 mmol), Et₃N (10,07 ml, 72,271 mmol) a temperatura normal (Precaución: Se produce espumación) y la solución resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal y se diluyó con hexano (100 ml). La capa de hexano se lavó con solución saturada fría de NaHCO₃ (3 x 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano, 1:9) para obtener el compuesto **129** (4,53 g, 55%) como un líquido con recuperación principal del material de partida (2,6 g). La ¹H NMR es comparable con la bibliografía (J. Med Chem. 1999, 42, 2087-2104).

3-Fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (130): Una solución del compuesto **129** (4,5 g, 16,578 mmol) en acetonitrilo seco (175 ml) se trató con Selectfluor™ (6,46 g, 18,236 mmol) a temperatura normal y la solución resultante se agitó durante 75 min. a la misma temperatura. La reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con salmuera insaturada (300 ml, agua:salmuera saturada 1:1), salmuera saturada (100 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo hasta metanol al 5% en acetato de etilo) para obtener el compuesto **130** (3,18 g, 88%) como un jarabe. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,50 (s, 9H), 2,46-2,64 (m, 2H), 3,20-3,37 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H), 4,72-4,77, 4,88-4,93 (2m, 1H). ¹H NMR comparable con la bibliografía (J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104).

3-(3-Fluoro-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (131): Una solución de 5-nitroindol (**38**) (1,0 g, 6,167 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) a 90°C se trató con el compuesto **130** (1,33 g, 6,167 mmol) en AcOH glacial (5 ml), H₃PO₄ 1M en AcOH glacial (5 ml) y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se vertió en solución acuosa fría de amoníaco al 15% (100 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (25 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, de 1:99 a 5:95) para obtener el compuesto **131** (0,75 g, 47%) como un sólido amarillo. pf 205-207°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,35 (s an, 1H), 2,86-3,06 (m, 1H), 3,19-3,26 (m, 1H), 3,35-3,58 (m, 2H), 5,28 (d, 1H, J = 49,5 Hz), 6,53-6,56 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,74 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,94 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 262 (MH⁺, 100), 233 (50).

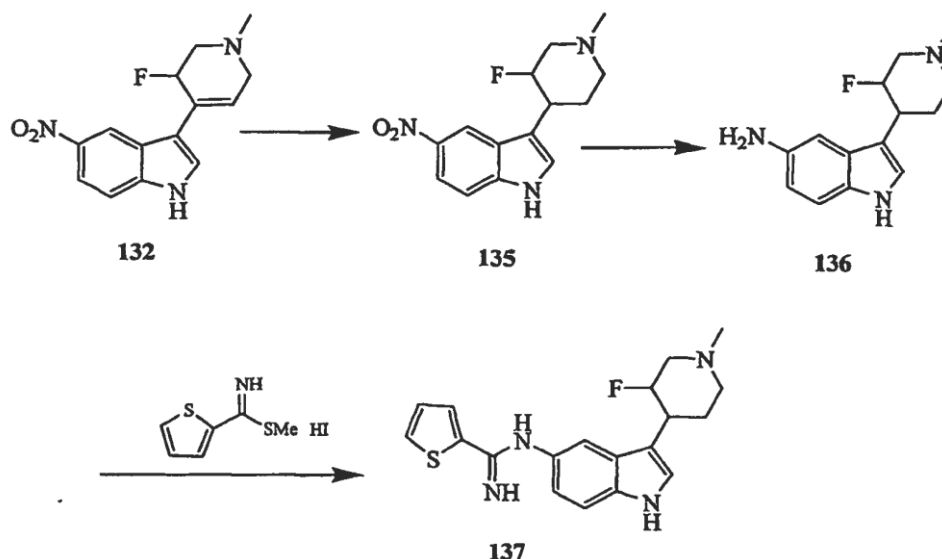
3-(3-Fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (132):

Una solución del compuesto **131** (0,2 g, 0,765 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con formaldehído (0,07 ml, 0,918 mmol, 37% en agua), AcOH (0,1 ml, 1,913 mmol) y NaBH₃CN (0,057 g, 0,918 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se llevó hasta temperatura normal y se agitó durante 3 h. La reacción se basificó con NaOH 1N (25 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, de 1:99 a 1:9) para obtener el compuesto **132** (0,2 g, 95%) como un sólido amarillo. pf 94-96°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,32 (s, 3H), 2,48-2,63 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 5,45 (d, 1H, J = 48,9 Hz), 6,48-6,50 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,75 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,96 (s, 1H); ESIMS m/z (%): 276 (MH⁺, 100).

3-(3-Fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-amina (133):

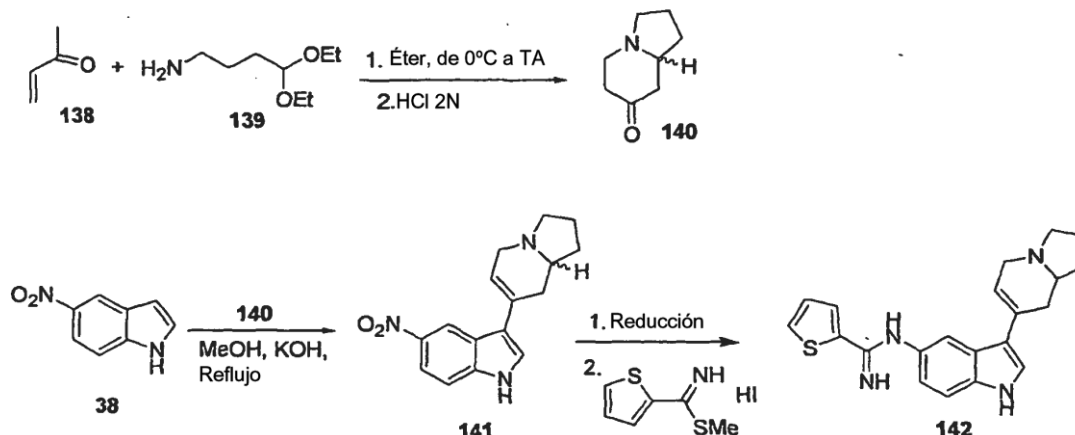
Una solución del compuesto **132** (0,175 g, 0,635 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con hidrato de hidrazina (0,198 ml, 6,357 mmol) seguido por Ni Ra (~ 0,05 g) a temperatura normal. La reacción se puso en un baño de aceite precalentado y se sometió a reflujo durante 2 min. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró a través de un lecho de celita, se lavó con metanol (3310 ml). La capa de metanol combinada se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **133** (0,07 g, 45%) como un sólido. pf 176-178°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 2,40-2,56 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,37 (d, 1H, J = 48,9 Hz), 6,22-6,26 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H, J = 1,8, 8,5 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 10,72 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 246 (MH⁺, 12), 203 (100).

N-(3-(3-fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (134): Una solución del compuesto **133** (0,062 g, 0,252 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,144 g, 0,505 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 20 h. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, de 0:100 a 1:9) para obtener el compuesto **134** (0,052 g, 58%) como un sólido. pf 127-129°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 2,42-2,57 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 5,41 (d, 1H, J = 49,2 Hz), 6,30-6,40 (m, 3H), 6,69 (dd, 1H, J = 1,2, 8,4 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 3,9 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 11,05 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 355 (MH⁺, 100), 335 (21), 312 (33); ESI-HRMS calculada para C₁₉H₂₀FN₄S (MH⁺), Calculada: 355,1391; Observada: 355,1387.

Ejemplo 37. *N*-(3-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (137):**3-(3-Fluoro-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol (132):**

Para los detalles experimentales completos, véase el Ejemplo 36.

- 5 **3-(3-Fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-5-nitro-1H-indol (135):** Una solución del compuesto **132** (0,22 g, 0,799 mmol) en TFA (5 ml) se trató con trietilsilano (0,22 ml, 1,438 mmol) a temperatura normal y se agitó durante 4 h. La reacción se transfirió cuidadosamente a un vaso de precipitados que contenía solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 2,5:97,5) para obtener los diastereoisómeros trans (mezcla de enantiómeros) del compuesto **135** (0,102 g, 46%) como un sólido. pf 105-107°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,80-1,96 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 4,62 (dddd, 1H, J = 48,6, 4,8, 9,9, 9,9 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H, J = 2,1, 9,0 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,71 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 278 (MH⁺, 100).
- 10 **3-(3-Fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-amina (136):** Una solución del compuesto **135** (0,09 g, 0,324 mmol) en metanol seco (3 ml) se trató con hidrato de hidrazina (0,1 ml, 3,245 mmol) seguido por Ni Ra (~ 0,05 g) a temperatura normal. La reacción se puso en un baño de aceite precalentado y se sometió a reflujo durante 5 min. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con metanol (2 x 10 ml). La capa de metanol combinada se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **136** (0,08 g, cuantitativo) como un semisólido. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,78-1,86 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,68 (dddd, 1H, J = 4,5, 9,9, 9,9, 48,7 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 2,1, 8,5 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,93-7,04 (m, 2H), 10,36 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 248 (MH⁺, 100).
- 15 ***N*-(3-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (137):** Una solución del compuesto **136** (0,07 g, 0,283 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,16 g, 0,566 mmol) a temperatura normal y se agitó durante la noche (16 h). El disolvente se evaporó, el producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **137** (0,09 g, 90%) como un sólido. pf 115-117°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,79-2,09 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,74-2,90 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 1H), 4,68 (dddd, 1H, J = 4,8, 9,6, 9,6, 48,5 Hz), 6,23 (s an, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 10,72 (s, 1H); ESI-MS m/z (%): 357 (MH⁺, 100), 179 (52); ESI-HRMS calculada para C₁₉H₂₂FN₄S (MH⁺), Calculada: 357,1547, Observada: 357,1543,
- 25
- 30

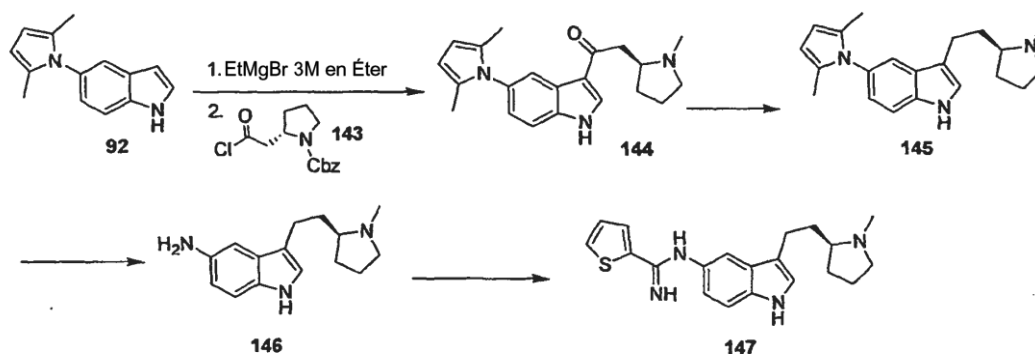
Ejemplo 38. *N*-(3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizin-7-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (142):

Hexahidroindolizin-7(1H)-ona (140): Preparada de acuerdo con WO0000487A1, US5.874.427, WO0017198A1.

3-(1,2,3,5,8,8a-Hexahidroindolizin-7-il)-5-nitro-1H-indol (141):

Una solución del compuesto **38** (0,4 g, 2,466 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con KOH (1,12 g) a 0°C y se agitó a temperatura normal durante 10 min. Se añadió el compuesto **140** (0,44 g, 3,206 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 30 h. La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se diluyó con agua (20 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol para obtener el compuesto **V** (0,2 g, 29%) como un sólido. pf 205-207°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,41-1,52 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H, J = 4,2, 16,5 Hz), 6,20 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,67 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J = 1,8, 9,0 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 11,87 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %) 284 (MH⁺, 100).

***N*-(3-(1,2,3,5,8,8a-Hexahidroindolizin-7-il)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (142):** Una solución del compuesto **141** (0,12 g, 0,423 mmol) en metanol seco (5 ml) se trató con Ni Ra (~ 0,05 g), hidrato de hidrazina (0,13 ml, 4,235 mmol) a temperatura normal. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 min, en un baño de aceite precalentado. La reacción se llevó hasta temperatura normal, se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con metanol (2 x 20 ml). La capa de metanol combinada se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en MeOH: CH₂Cl₂, 95:5) para obtener 3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizin-7-il)-1H-indol-5-amina, (0,087 g, 81 %) como un sólido. pf 208-210°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,33-1,48 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,94-2,13 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,85 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, J = 4,5, 15,7 Hz), 4,49 (s, 2H), 6,01 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 1,8, 9,1 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 10,60 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %) 254 (MH⁺, 62), 185 (100). Una solución de la amina (0,053 g, 0,209 mmol) en etanol seco (3 ml) se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidatoico (0,12 g, 0,418 mmol) a temperatura normal y la solución se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó, el producto en bruto se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y el producto se extrajo en CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La capa de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en MeOH: CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **142** (0,06 g, 79%) como un sólido. pf 122-124°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,38-1,46 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,93-2,12 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,83 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H, J = 4,5, 16,0 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 6,22 (s an, 2H), 6,66 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 3,9, 4,9 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 10,92 (s, 1H); ESI-MS (m/z, %) 363 (MH⁺, 20), 294 (100), 182 (15); ESI-HRMS calculada para C₂₁H₂₃N₄S (MH⁺), calculada: 363,1655; observada: 363,1637.

Ejemplo 39. (R)-N-(3-(2-(1-Metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (147):

Preparación de 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol (92): Véase el Ejemplo 26 para los detalles experimentales.

Preparación de (S)-2-(2-cloro-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (143):

i) Formación de ácido (S)-2-(1-(benciloxycarbonil)pirrolidin-2-il)acético: A un vial de reacción provisto de una barra agitadora magnética se añadió hidrocloreuro de L-B-homoprolina (250 mg, 1,51 mmol) como un sólido blancuzco. El recipiente se cerró con un diafragma y un tapón y se puso en un baño de agua de hielo. Se añadió solución de hidróxido sódico 2N (1,45 ml) y la sal se disolvió para dar una solución parda. El diafragma se perforó con 2 jeringas, una que contenía cloroformiato de bencilo (280 ml, 1,96 mmol), la segunda con 1,1 ml de hidróxido sódico 2N (2,20 mmol). Se añadió una 3ª jeringa para aliviar la presión. Los dos líquidos se añadieron alternativamente, un poco cada vez para mantener un pH constante. Después de que se añadieran todos los reactivos, la reacción se dejó agitar durante 2 horas en el baño de agua de hielo. La reacción se transfirió a un embudo separador y se añadió éter (5 ml). La capa de éter se retiró y la acuosa se acidificó hasta un pH de 3 mediante la adición de HCl acuoso 1M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y se concentraron para suministrar un aceite amarillo. Rendimiento: 264 mg (66%) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,22 (s an, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,05 - 4,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,32 - 2,63 (m, 1H), 2,31 - 2,28 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 4H), 1,20-1,15 (t, J = 7,2Hz, 1H).

ii) A un matraz de fondo redondo purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética se añadió ácido (S)-2-(1-(benciloxycarbonil)pirrolidin-2-il)acético (235 mg, 0,893 mmol) seguido por diclorometano anhidro (5 ml). La reacción se trató con DMF anhidra (2 gotas, ~5 ml). El flujo de argón se detuvo y el recipiente de reacción se proveyó de un globo. Se añadió cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,38 mmol) en dos porciones, dando como resultado efervescencia. La reacción se agitó a temperatura normal durante 3 horas, antes de concentrarse hasta sequedad bajo presión reducida y secarse durante la noche bajo alto vacío.

Preparación de (S)-2-(2-(5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indol-3-il)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (144): De una manera similar a la síntesis del compuesto 94, Ejemplo 26, el compuesto 144 se aisló como un sólido amarillo (240 mg, 59%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,72 y 8,44 (2s, 1H), 8,26 y 8,11 (2m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 7H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,11 - 7,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,89 (s an, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,00 - 1,90 (m, 5H), MS-ESI m/z (%): 456 (M⁺, 100).

Preparación de (R)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-indol (145): A un matraz de fondo redondo purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética y que contenía una solución de 144 (210 mg, 0,461 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (79 mg, 2,08 mmol). El matraz se proveyó de un condensador y se puso en un baño de aceite. La reacción se calentó hasta 75°C y se agitó a reflujo con un flujo de argón durante 4,5 horas. Se reveló mediante TLC (NH₃ 2M al 10% en MeOH, CH₂Cl₂ al 90%) que la reacción había terminado y se enfrió gradualmente hasta temperatura normal. La reacción se extinguió mediante la adición de agua (0,2 ml), hidróxido sódico 3N (0,3 ml) y agua (0,6 ml). La reacción se filtró a través de celita y se sometió a reparto con acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron después de decantar para suministrar un aceite pardo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:1 hasta NH₃ 2M al 5% en MeOH, CH₂Cl₂ al 95%) para suministrar el producto deseado como un aceite amarillo, compuesto 145, Rendimiento: 105 mg (71%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,09 (s an, 1H), 7,44 - 7,43 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,41 - 7,38 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,03 - 7,00 (dd, 1H, J =

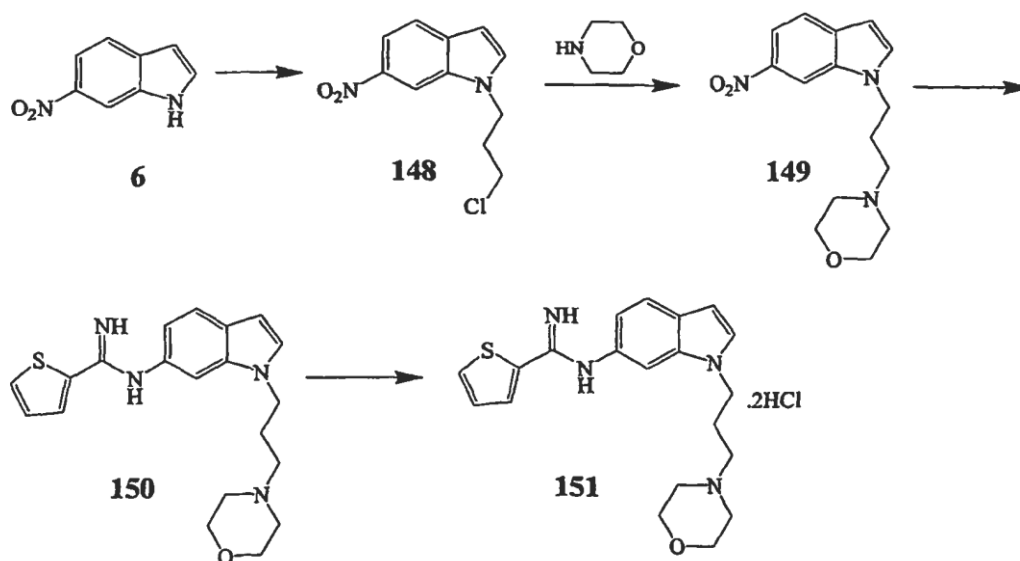
1,8, 8,1 Hz), 5,91 (s an, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,15 - 3,10 (m, 2H), 2,86 - 2,65 (m, 3H), 2,34 (s, 4H), 2,03 (s an, 6H), 1,90 - 1,52 (m, 4H). MS-ESI (m/z, %) 322 (M^+ , 100).

Preparación de (R)-3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-indol-5-amina (146): A un matraz de fondo redondo purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética y que contenía una solución amarilla de **145** (94 g, 0,292 mmol) en 2-propanol anhidro (6 ml) y agua (2 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina sólido (406 mg, 5,84 mmol) en una porción. Se añadió trietilamina (407 ml, 2,92 mmol) a través de una jeringa y el matraz se proveyó de un condensador. El recipiente se puso en un baño de aceite y se calentó hasta reflujo. La reacción se agitó a reflujo bajo argón durante 6 horas. La TLC (NH_3 2M al 10% en MeOH, CH_2Cl_2 al 90%) revelaba que la reacción había terminado, y así la reacción se enfrió hasta temperatura normal. Se añadieron lentamente pellas de hidróxido sódico (120 mg, 3,0 mmol). La reacción se agitó vigorosamente durante la noche. La reacción se filtró a través de celita, seguido por lavado de la celita con 2-propanol (40 ml) y absorción del filtrado sobre gel de sílice. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M al 5-10% en MeOH, CH_2Cl_2 al 90%) usando un tapón de gel de sílice de aproximadamente 15 mm de diámetro por 30 mm de altura para suministrar un sólido naranja. Este producto se sometió a reparto entre salmuera (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro antes de decantarse. La concentración suministraba un aceite naranja, compuesto **146**. Rendimiento: 48 mg de aceite naranja (68%) 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 7,02 - 6,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,47 - 6,43 (dd, J = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 4,42 (s an, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 4H), 1,69 - 1,40 (m, 4H).

Preparación de dihidrocloreto de (R)-N-(3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-indol-5-il) tiofeno-2-carboximidamida (147):

A un matraz de fondo redondo purgado con argón se cargó **146** (40 mg, 0,164 mmol) e hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (94 mg, 0,329 mmol) seguidos por etanol absoluto (3 ml). La reacción se agitó usando una barra agitadora magnética durante 60 horas a temperatura normal. La TLC (amoníaco 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90%) revelaba que toda la amina de partida había reaccionado. La reacción se trató con éter (50 ml). El precipitado amarillo resultante se recogió mediante filtración a vacío y se lavó con éter. El precipitado se lavó del filtro usando metanol. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 5-10% en metanol/diclorometano al 95-90%) para suministrar un aceite amarillo. El producto purificado se disolvió en metanol anhidro (3 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1M en éter (5 ml). Después de agitar durante 30 minutos, el precipitado se recogió mediante filtración a vacío. El precipitado se lavó con éter, seguido por lavado desde el filtro con metanol. El filtrado se concentró y se secó bajo alto vacío. Rendimiento: 21 mg de sólido amarillo, compuesto **147** (30%). Punto de fusión 212°C. 1H NMR (MeOD- d_3) δ 8,09 (s an, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,41 (s an, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,67 (m an, 1H), 3,19 (m an, 1H), 3,1-2,8 (m an, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,46 (m an, 2H), 2,2-1,8 (m an, 5H). MS (TOF+): Cal. exact. para $C_{20}H_{25}N_4S$ 353,1794 (MH $^+$), encontrado 353,1782.

Ejemplo 40. Preparación de hidrocloreto de N-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina (151)



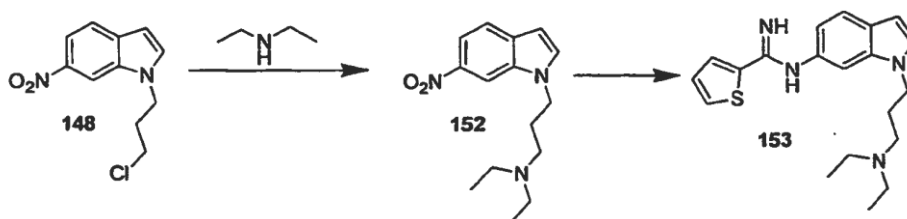
1-(3-Cloropropil)-6-nitro-1H-indol (148): Hidruro sódico (1,96 g, 49,337 mmol, suspensión al 60% en aceite mineral) se trató con DMF (60 ml), seguido por 6-nitroindol (**6**) (2,0 g, 12,334 mmol) en DMF (20 ml) a lo largo de un período de 5 min a 0°C. Después de agitar durante 15 min, la solución se trató con 1-cloro-3-yodopropano (3,9 ml, 37,002 mmol), la reacción se llevó hasta temperatura normal y se agitó durante 3 h. La reacción se extinguió con salmuera saturada (80 ml), agua (80 ml) y se enfrió hasta 0°C. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua (50-75 ml) y se secó para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó en tolueno (10 ml)/hexanos (5 ml) calientes para obtener el compuesto **148** (2,637 g, 90%) como un sólido. *pf* 85-87°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,28-2,36 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 4,45 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 6,62 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 7,43 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 8,02 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,9 Hz), 8,36 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz).

1-(3-Morfolin-4-il-propil)-6-nitro-1H-indol (149): Una solución del compuesto **148** (2,35 g, 9,845 mmol) en CH₃CN seco (40 ml) se trató con K₂CO₃ (13,6 g, 98,458 mmol), KI (16,3 g, 98,458 mmol) y morfolina (8,58 ml, 98,458 mmol) a temperatura normal. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche (15 h). La reacción se llevó hasta temperatura normal y el disolvente se evaporó. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (25 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:NH₃ 2M en metanol/CH₂Cl₂, 1:1) para obtener el compuesto **149** (2,85 g, cuantitativo) como un jarabe. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,97-2,06 (m, 2H), 2,23 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 2,38 (s an, 4H), 3,75 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz), 4,33 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 6,59 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, *J* = 1,8, 8,7 Hz), 8,42 (s an, 1H).

N-[1-(3-Morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina (150): Una solución del compuesto **149** (2,0 g, 6,912 mmol) en etanol absoluto (20 ml) se trató con Pd-C (0,25 g), se purgó con hidrógeno gaseoso y se agitó durante la noche (15 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celita y se lavó con etanol absoluto (2 x 20 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (3,94 g, 13,824 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche (16 h) a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (250 ml). El sólido se disolvió en solución saturada de NaHCO₃:CH₂Cl₂ (100 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La capa de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera (25 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **150** (2,348 g, 92%) como una espuma. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,83-1,91 (m, 2H), 2,19 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 2,30 (s an, 4H), 3,56 (t, 4H, *J* = 4,8 Hz), 4,14 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 6,34-6,35 (m, 3H), 6,58 (dd, 1H, *J* = 1,2, 8,2 Hz), 6,95 (s an, 1H), 7,09 (dd, 1H, *J* = 3,9, 5,1 Hz), 7,21 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 7,72 (dd, 1H, *J* = 0,9, 3,6 Hz).

Sal de hidrocloreuro de N-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina (151): Una solución del compuesto **150** (0,65 g, 1,763 mmol) en metanol (5 ml) se trató con HCl 1N en éter (5,3 ml, 5,291 mmol) a 0°C. La reacción se llevó hasta temperatura normal y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **151** (0,66 g, 85%) como un sólido. *pf* 100-105°C. ESI-MS *m/z* (%): 369 (M⁺, 100).

Ejemplo 41. Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(dietilamino)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (153)



Preparación de 1-(3-cloropropil)-6-nitro-1H-indol (148): Procedimiento descrito en el Ejemplo 40. (Rendimiento: 796,6 mg, más de 100%).

Preparación de N,N-dietil-3-(6-nitro-1H-indol-1-il)propan-1-amina (152):

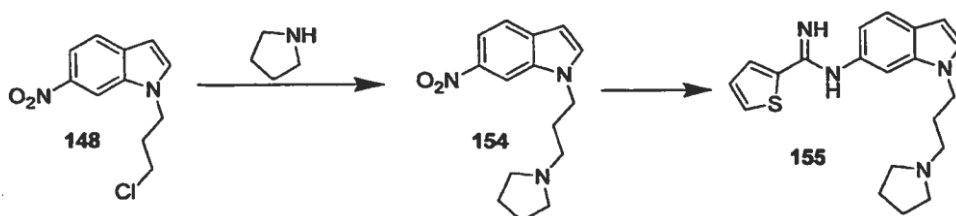
Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, usando dietilamina como nucleófilo. Producto purificado usando cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 2,5-5% en metanol, diclorometano al 97,5-95%). Rendimiento: 145,1 mg de compuesto **152** como un aceite amarillo oscuro (83,9%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (dd, *J* = 2,1, 9 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,42 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6,60 - 6,58 (d, *J* =

3Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,57 - 2,50 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,43 - 2,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,07 -1,98 (quintuplete, J = 6,6 Hz, 2H), 1,03 - 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 6H).

Preparación de la resina de intercambio iónico Amberlite usada para la formación de la base libre: A un embudo Buchner grueso de 100 ml se añadió resina de intercambio iónico Amberlite IRA-900 (15,25 g, aprox. 15 mmol) suspendida en agua (50 ml). El embudo se puso bajo vacío para compactar el sólido. El sólido se lavó con agua (50 ml) y el disolvente se retiró a través de filtración a vacío. Se preparó una solución de hidróxido sódico al 10% (12,5 g, en 100 ml) y se añadió a la resina en porciones de 25 ml. La resina se agitó con una barra agitadora de vidrio durante 30 s después de la adición de cada porción antes de ponerse bajo vacío. Después de los 4 lavados básicos, la resina se lavó con agua en porciones de 50 ml hasta que el pH era neutro mediante papel pH (aprox. 400 ml de agua). La resina se secó bajo vacío durante 2 minutos. Se usó etanol desnaturalizado (2 x 50 ml) para lavar la resina con agitación, seguido por etanol absoluto (3 x 50 ml). El producto final se secó bajo alto vacío durante 15 minutos. Rendimiento: 12,95 g de cuentas amarillas.

Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(dietilamino)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (153): Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, compuesto **150**. Después del aislamiento de la sal de HI mediante precipitación, la sal se disolvió en etanol. Se añadió a la solución resina Amberlite (3,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura normal durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para suministrar un aceite amarillo. El material se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 5% en metanol, diclorometano al 95%). Se encontró que el aceite amarillo resultante era el producto deseado, compuesto **152**, mediante análisis de ^1H -NMR. El aceite se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml) y se transfirió a un vial de reacción purgado con argón. La solución se trató con ácido clorhídrico 1M en éter (3 ml) y la sal se separó en aceite inmediatamente. La reacción se agitó durante 10 minutos y se filtró. El vial y el filtro se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se descartó. El aceite amarillo-pardo que quedaba en el vial de reacción se disolvió en metanol y la solución se vertió a través del filtro. El filtro se lavó con metanol y todas las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para suministrar un aceite amarillo. El secado adicional bajo alto vacío suministraba un aceite amarillo, compuesto **153**. Rendimiento: 80,1 mg de aceite amarillo. ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7,74 - 7,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,61- 7,60 (d, J = 4,5, 1H), 7,47 -7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, NH), 7,22 - 7,21 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,11-7,08 (t, J=4,8Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,60 - 6,57 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,33 (d, J = 3 Hz, 2H), 4,16 - 4,12 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,36 - 2,31 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,93-1,83 (quintuplete, J = 6,7 Hz, 2H), 1,67 (s, 4H) PM 353.

Ejemplo 42. Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (155)



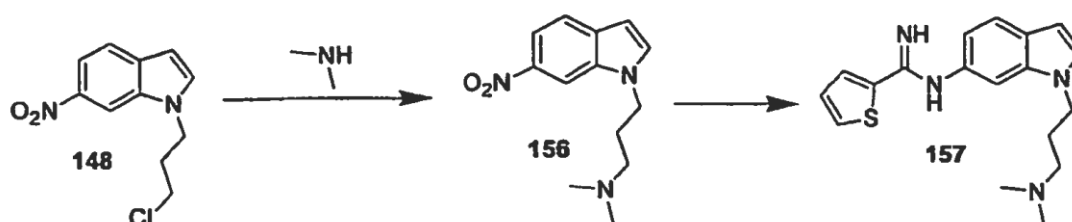
Preparación de 1-(3-cloropropil)-6-nitro-1H-indol (148): Procedimiento descrito bajo el Ejemplo 40. (Rendimiento: 796,6 mg, más de 100%)

Preparación de 1-(3-cloropropil)-6-nitro-1H-indol (154): Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, usando pirrolidina como nucleófilo. El producto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 2,5-5% en metanol, diclorometano al 97,5-95%). Rendimiento: 148,1 mg de compuesto **154** como un aceite amarillo oscuro (86,3%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (dd, J = 2,1, 9 Hz, 1H), 7,66 -7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,42 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,60 - 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,36 - 4,31 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,49 (s an, 4H), 2,41 - 2,37 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (quintuplete, J = 6,7 Hz, 2H), 1,85 -1,81 (m, 4H)

Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (155): Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, compuesto **150**. Después del aislamiento de la sal de HI mediante precipitación (193,5 mg), la sal se disolvió en etanol. Se añadió a la solución resina Amberlite tratada (3,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura normal durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para suministrar un aceite amarillo. El material se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 5-10% en metanol, diclorometano al 95-90%). Se encontró mediante ^1H -NMR que el aceite amarillo resultante era el producto deseado, compuesto **154**. El aceite se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml) y se transfirió a un vial de reacción purgado con argón. La solución se trató con ácido clorhídrico 1M en éter (3 ml) y la sal se separó en aceite inmediatamente. La reacción se

agitó durante 10 minutos y se filtró. El vial y el filtro se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se descartó. El aceite amarillo-pardo que quedaba en el vial de reacción se disolvió en metanol y la solución se vertió a través del filtro. El filtro se lavó con metanol y todas las capas orgánicas se combinaron y concentraron para suministrar un aceite amarillo. El secado adicional bajo alto vacío suministraba un sólido amarillo, compuesto **155**, Rendimiento: 116 mg de sólido amarillo. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,73 - 7,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,59 (d, J = 4,5, 1H), 7,46 - 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,11-7,08 (t, J=4,8Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,60 - 6,57 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,33 (d, J = 3 Hz, 2H), 4,16 - 4,12 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,36 - 2,31 1 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,93-1,83 (quintuplete, J = 6,7 Hz, 2H), 1,67 (s, 4H). PM 353.

Ejemplo 43 Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (157)



Preparación de 1-(3-cloropropil)-6-nitro-1H-indol (148): Procedimiento descrito bajo el Ejemplo 40. (Rendimiento: 796,6 mg, más de 100%)

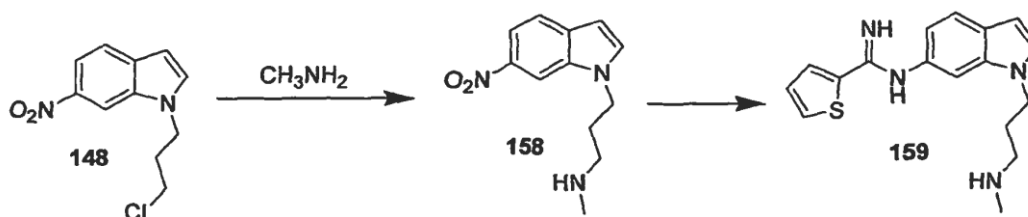
Preparación de N,N-dimetil-3-(6-nitro-1H-indol-1-il)propan-1-amina (156):

Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, usando dimetilamina como nucleófilo. El producto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 2,5-5% en metanol, diclorometano al 97,5-95%). Rendimiento: 121,4 mg de compuesto **156** como un aceite amarillo oscuro (88,3%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,41-8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 - 7,99 (dd, J = 2,1, 9 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43-7,42 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,60 - 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,33 - 4,29 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,23 - 2,19 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,05-1,96 (quintuplete, J = 6,7 Hz, 2H).

Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (157):

Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, compuesto **150**. Después del aislamiento de la sal de HI mediante precipitación (186,6 mg), la sal se disolvió en etanol. Se añadió a la solución resina Amberlite tratada (3,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura normal durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para suministrar un aceite amarillo. El material se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 5-10% en metanol, diclorometano al 95-90%). La sal de hidrocloreuro se formó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 40, compuesto **151**. Rendimiento: 61,7 mg de compuesto **157** como un sólido amarillo-naranja. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,74-7,73 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 4,5Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,20 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,11-7,09 (t, J=4,8Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,60 - 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,35 - 6,34 (d, J = 3 Hz, 3H), 4,14 - 4,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,19 - 2,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,89-1,80 (quintuplete, J = 6,7 Hz, 2H), 1,75 (s, 2H). ESI-MS m/z (%): 327 (M⁺, 100).

Ejemplo 44. Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(metilamino)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (159)



Preparación de **1-(3-cloropropil)-6-nitro-1H-indol (148)**: Procedimiento descrito bajo el Ejemplo 40. (Rendimiento: 796,6 mg, más de 100%)

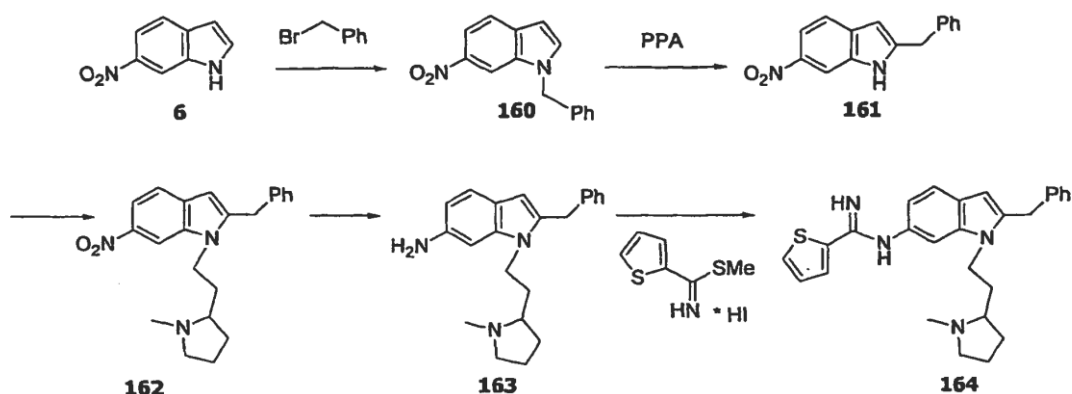
Preparación de N-metil-3-(6-nitro-1H-indol-1-il)propan-1-amina (158):

Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, usando metilamina como nucleófilo. El producto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 2,5-5% en metanol, diclorometano al 97,5-95%). Rendimiento: 91,7 mg de compuesto **158** como un aceite amarillo oscuro (94,1%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40- 8,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,02-7,99 (dd, $J = 2,1$, 9 Hz, 1H), 7,66 -7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,42 - 7,41 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,60 - 6,59 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,36 - 4,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,59 - 2,54 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,07-1,98 (quintuplete, $J = 6,7$ Hz, 2H)

Preparación de dihidrocloruro de N-(1-(3-(metilamino)propil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (159):

Reacción realizada según se describe en el Ejemplo 40, compuesto **150**. Después del aislamiento de la sal de HI mediante precipitación (121,9 mg), la sal se disolvió en etanol. Se añadió a la solución resina Amberlite tratada (3,00 g) y la mezcla se agitó a temperatura normal durante 35 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para suministrar un aceite amarillo. El material se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 5-10% en metanol, diclorometano al 95-90%). La reacción se convertía en la sal de hidrocloreuro usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 para el compuesto **151**. Rendimiento: 87,2 mg de compuesto **159** como un sólido amarillo-naranja. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7,74-7,73 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, $J = 4,5$, 1H), 7,46 -7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 - 7,20 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,11-7,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,60 - 6,57 (dd, $J = 1,2$, 8,4 Hz, 1H), 6,34 - 6,33 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 4,17 - 4,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,46 - 2,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,87-1,83 (quintuplete, $J = 6,7$ Hz, 2H). ESI-MS m/z (%): 327 (M^+ , 100).

Ejemplo 45. Preparación de N-(2-bencil-1-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (164)



Preparación del compuesto 160: 6-nitroindol (**6**) (1,0 g, 6,167 mmol) se sometió a condiciones como las de Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, p 104 y el producto en bruto se suspendió en hexanos en ebullición, se filtró y se secó para aportar el compuesto **160**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,29 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H, $J = 1,9$, 8,8), 7,68 (d, 1H, $J = 8,5$), 7,41 (d, 1H, $J = 3,1$), 7,31 (m, 3H), 7,13, (m, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 3,0$), 5,40 (s, 2H). MS (ESI+): 253 ($\text{M}+1$, 100%).

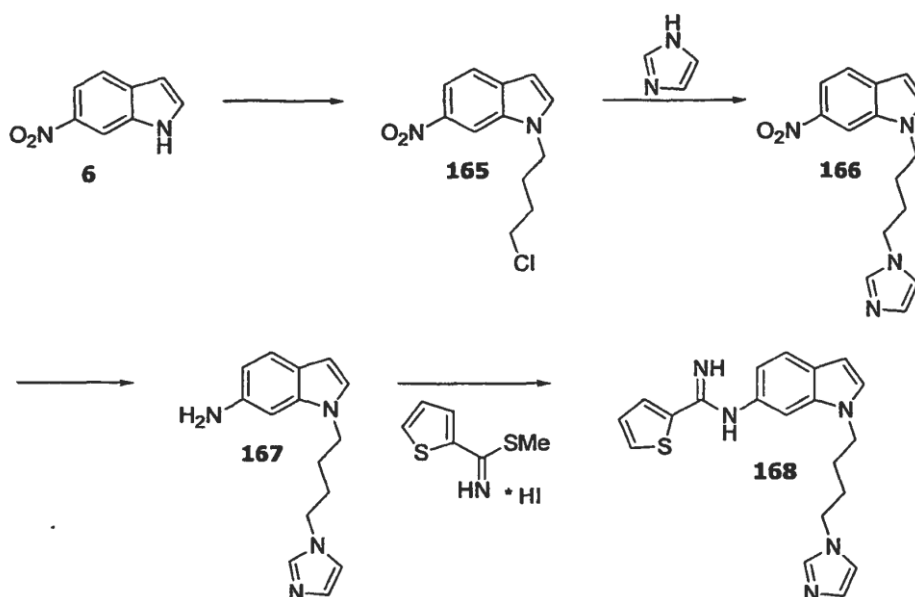
Preparación del compuesto 161: Una solución de 1-bencil-6-nitro-1H-indol (compuesto **160**, 0,5 g, 1,982 mmol) se trató con ácido polifosfórico como en Synthetic Communications, 27(12), 2033-2039 (1997) y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexanos 2:8) para proporcionar el compuesto **161** (115 mg, 23,0%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25-8,10 (2 x , 2H), 7,99 (dd, 1H, $J = 2,1,8,9$), 7,56 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,45-7,12 (m, 5H), 6,44 (d, 1H, $J = 1,6$), 4,19 (s, 2H). MS (ESI+): 253 ($\text{M}+1$, 100%).

Preparación del compuesto 162: 2-bencil-6-nitro-1H-indol (compuesto **161**, 110 mg, 0,436 mmol), hidrocloreuro de 2-(2-cloroetil)-1-metilpirrolidina (88,3 mg, 0,479 mmol) y carbonato potásico en polvo (180,8 mg, 1,308 mmol) se pusieron en un matraz purgado con argón. Se añadió DMF (5 ml, Aldrich sure seal™) y la mezcla se calentó hasta 65°C en un baño de aceite durante 20 horas. La solución se enfrió hasta temperatura normal y se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (25 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml) y se secaron sobre sulfato magnésico. La muestra se filtró, se concentró y el producto en bruto resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice seca eluyendo con porciones de 10-15 ml de sistema disolvente (NH_3 2M al 2,5% en

metanol/diclorometano al 95%) para suministrar un residuo amarillo **162** (47 mg, 29,7% de rendimiento); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, $J = 1,9, 8,8$), 7,55 (d, 1H, $J = 8,7$), 7,37-7,17 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 4,19 (d, 2H, $J = 3,4$), 4,12 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,63-1,40 (m, 3H); MS (ESI+): 274,5 ($M+1$, 100%).

Preparación del compuesto 164: 2-bencil-1-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-6-nitro-1H-indol (compuesto **162**, 40 mg, 0,110 mmol) se disolvió en etanol anhidro (5 ml) en un matraz seco purgado con argón. Se añade rápidamente paladio, 10% en peso sobre carbono activado (11,7 mg, 0,011 mmol), y la atmósfera del matraz se evacúa mediante una bomba de vacío y se reemplaza por hidrógeno procedente de un globo. La atmósfera se evacúa del matraz y se reemplaza por hidrógeno dos veces más y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura normal. Después de 3 horas, la cromatografía en capa fina en un sistema disolvente de (NH_3 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) muestra la conversión completa en el compuesto **163**, 2-bencil-1-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-1H-indol-6-amina, que se utiliza sin aislamiento. La mezcla se filtra a través de un taco se celita para retirar las materias insolubles, el taco se lava con etanol anhidro (5 ml) y la solución etanólica de la amina **163** se carga a un matraz pequeño purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética. Se añade al matraz hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (40,8 mg, 0,143 mmol) y la reacción se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió una cantidad adicional del hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,3 eq) y la agitación continuó durante 18 horas adicionales. Se añadió una porción adicional de hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (0,3 eq) y la agitación continuó durante 18 horas adicionales, momento en el cual la mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (NH_3 2M al 2,5% en metanol/diclorometano al 97,5% hasta NH_3 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para suministrar un aceite amarillo, compuesto **164** (38 mg, 78,0% de rendimiento); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,72 (d, 1H, $J=3,2$), 7,59 (d, 1H, $J=4,7$), 7,38 (d, 1H, $J=8,1$), 7,35-7,20 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, $J=7,4$), 6,36 (s an, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,96 (t, 2H, $J=7,9$), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 3H), 1,45-1,35 (m, 2H); MS (ESI+): 443 ($M+1$, 70%), 219 (100%).

Ejemplo 46. Preparación de N-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (**168**)



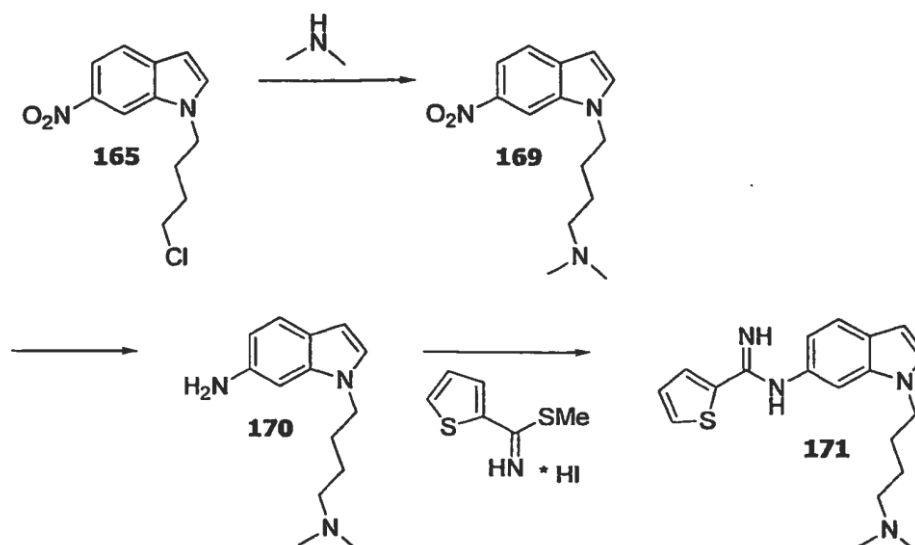
Preparación del compuesto 165: A hidruro sódico (0,987 g, 24,68 mmol) en un matraz purgado con argón de 100 ml provisto de una barra agitadora y una atmósfera de argón se añadió DMF anhidra (10 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Una solución de 6-nitroindol (**6**) (1,00 g, 6,17 mmol) en DMF (10 ml) se añadió lentamente a la mezcla de NaH y después de que se terminara la adición el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura normal durante ~ 5 min. En un segundo matraz purgado con argón secado al horno provisto de una barra agitadora se cargaron 1-cloro-4-yodo-butano (2,26 ml, 18,51 mmol) y DMF (10 ml). La solución de indol se añadió a través de una cánula a la solución de clorobutano a lo largo de un período de 10 min y la mezcla se agitó a temperatura normal. Después de 20 min, la reacción se puso en un baño de hielo y se extinguió con salmuera (10 ml). La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para suministrar un aceite pardo. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexanos al 80%)

para proporcionar el compuesto **165** (1,52 g, 97,6% de rendimiento); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,57 (d, 1H, $J=1,8$), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, $J=3,0$), 7,75-7,72 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, $J=3,0$), 4,39 (t, 2H, $J=7,0$), 3,66 (t, 2H, $J=6,6$), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H); MS (ESI+): 253 ($M+1$, 100%).

Preparación del compuesto 166: A un matraz de 50 ml purgado con argón secado al horno provisto de barra agitadora y condensador se añadieron como sólidos 1H-imidazol (0,673 g, 9,893 mmol), yoduro potásico (1,642 g, 9,893 mmol) y carbonato potásico (1,367 g, 9,893 mmol). 1-(4-Clorobutil)-6-nitro-1H-indol (compuesto **165**, 0,250g, 0,989 mmol) en una solución de acetonitrilo (5 ml) se cargó al matraz y la agitación comenzó. La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas y a continuación se calentó hasta reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y se diluyó con diclorometano (10 ml) y se filtró a través de un taco de celita. El taco se lavó adicionalmente con diclorometano y la solución se concentró para suministrar un sólido amarillo en bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente de (NH_3 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para aportar un residuo amarillo, compuesto **166** (182 mg, 64,7% de rendimiento); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,54 (d, 1H, $J=1,5$), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,81 (d, 1H, $J=3,0$), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, $J=3,0$), 4,35 (t, 2H, $J=6,4$), 3,97 (t, 2H, $J=6,4$), 1,76-1,61 (m, 4H); MS (ESI+): 307 ($M+Na$, 100%).

Preparación del compuesto 168: 1-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-6-nitro-1H-indol (compuesto **166**, 145 mg, 0,510 mmol) se disolvió en etanol anhidro (7 ml) en un matraz seco purgado con argón. Se añade rápidamente paladio, 10% en peso sobre carbono activado (54,2 mg, 0,051 mmol), y la atmósfera del matraz se evacúa mediante una bomba de vacío y se reemplaza por hidrógeno procedente de un globo. La atmósfera se evacúa del matraz y se reemplaza por hidrógeno dos veces más y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura normal. Después de 3 horas, la cromatografía en capa fina en un sistema disolvente de (NH_3 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90%) muestra la conversión completa en el compuesto **167**, 1-(4-(1H-imidazol-1-il)butil)-1H-indol-6-amina, que se utiliza sin aislamiento. La mezcla se filtra a través de un taco de celita para retirar las materias insolubles, el taco se lava con etanol anhidro (7 ml) y la solución etanólica de la amina **167** se carga a un matraz pequeño purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética. Se añade al matraz hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidioico (189,1 mg, 0,663 mmol) y la reacción se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 20 horas, momento en el cual la solución se diluye con éter dietílico (100 ml) dando como resultado la formación de un sólido pegajoso que no podía aislarse a través de filtración. Como resultado, el producto se separó por lavado del embudo con metanol, se combinó con el filtrado y los disolventes se evaporaron para dejar un residuo en bruto. El residuo se sometió a reparto entre H_2O y acetato de etilo y se añadió solución de hidróxido sódico 3M para ajustar el pH hasta 9, La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (NH_3 2M al 2,5% en metanol/diclorometano al 97,5%) para aportar un sólido amarillo, compuesto **168** (101 mg, 54,5% de rendimiento); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 7,74 (d, 1H, $J=3,0$), 7,60 (d, 1H, $J=5,2$), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, $J=8,3$), 7,21 (d, 1H, $J=3,0$), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, $J=8,0$), 6,42-6,30 (anr, 2 x m, 3H), 4,17-4,06 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 4H); MS (ESI+): 364 ($M+1$, 100%).

Ejemplo 47. Preparación de N-(1-(4-(dimetilamino)butil)-1H-indol-6-il)tiofeno-2-carboximidamida (171)

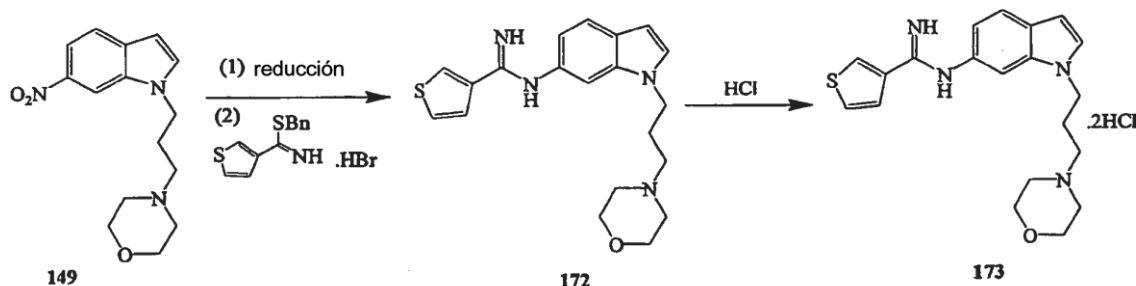


Preparación del compuesto 165: 1-(4-clorobutil)-6-nitro-1H-indol: por favor, véase el Ejemplo 46 para los detalles experimentales y los datos espectrales completos.

Preparación del compuesto 169: A un matraz de 50 ml purgado con argón secado al horno provisto de barra agitadora y condensador se añadieron como sólidos hidrocloreto de dimetilamina (0,806 g, 9,893 mmol), yoduro potásico (1,642 g, 9,893 mmol) y carbonato potásico (1,367 g, 9,893 mmol). 1-(4-Clorobutil)-6-nitro-1H-indol (compuesto **165**, 0,250g, 0,989 mmol) en una solución de acetonitrilo (5 ml) se cargó al matraz y la agitación comenzó. La mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con 3-4 ml de acetonitrilo anhidro debido a la pérdida de algo de disolvente y a continuación se calentó hasta reflujo durante 8 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y se agitó a temperatura normal a lo largo del fin de semana. Después de un total de 88 horas, la reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se filtró a través de un bloque de celita. El bloque se lavó adicionalmente con diclorometano y la solución se concentró para suministrar un sólido amarillo en bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema disolvente de (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95% hasta NH₃ 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90%) para aportar 2 productos, el producto principal como un aceite amarillo, compuesto **169** (100 mg, 38,8% de rendimiento); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H, J = 1,5), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 3,0), 7,74-7,71 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 3,0), 4,34 (t, 2H, J = 7,1), 2,18 (t, 2H, J = 7,0), 2,06 (s, 6H), 1,78 (quintuplete, 2H, J = 7,5), 1,36 (quintuplete, 2H, J = 7,5); MS (ESI+): 262 (M+1, 100%).

Preparación del compuesto 171: N,N-Dimetil-4-(6-nitro-1H-indol-1-il)butan-1-amina (compuesto **169**, 88 mg, 0,337 mmol) se disolvió en etanol anhidro (5 ml) en un matraz seco purgado con argón. Se añade rápidamente paladio, 10% en peso sobre carbono activado (35,8 mg, 0,033 mmol), y la atmósfera del matraz se evacúa mediante una bomba de vacío y se reemplaza por hidrógeno procedente de un globo. La atmósfera se evacúa del matraz y se reemplaza por hidrógeno dos veces más y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura normal. Después de 3 horas, la cromatografía en capa fina en un sistema disolvente de (NH₃ 2M al 10% en metanol/diclorometano al 90%) muestra la conversión completa en **170**, 1-(4-(dimetilamino)butil)-1H-indol-6-amina, que se utiliza sin aislamiento. La mezcla se filtra a través de un taco de celita para retirar las materias insolubles, el taco se lava con etanol anhidro (5 ml) y la solución etanólica de la amina **170** se carga a un matraz pequeño purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética. Se añade al matraz hidroyoduro de éster metílico de ácido tiofeno-2-carboximidotioico (124,9 mg, 0,438 mmol) y la reacción se agita bajo Ar a temperatura ambiente durante 20 horas, momento en el cual la solución se diluye con éter dietílico (100 ml) dando como resultado la formación de un sólido pegajoso que no podía aislarse a través de filtración. Como resultado, el producto se separó por lavado del embudo con metanol, se combinó con el filtrado y los disolventes se evaporaron para dejar un residuo en bruto. El residuo se sometió a reparto entre H₂O y acetato de etilo y se añadió solución de hidróxido sódico 3M para ajustar el pH hasta 9. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (NH₃ 2M al 5% en metanol/diclorometano al 95%) para aportar un aceite amarillo, compuesto **171** (102 mg, 89,0% de rendimiento); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,73 (d, 1H, J = 3,4), 7,60 (d, 1H, J = 5,1), 7,45 (d, 1H, J = 8,2), 7,22 (d, 1H, J = 3,0), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 8,2), 6,39-6,28 (bar, 2 x m, 3H), 4,10 (t, 2H, J = 6,9), 2,16 (t, 2H, J = 7,0), 2,05 (s, 6H), 1,73 (quintuplete, 2H, J = 7,5), 1,37 (quintuplete, 2H, J = 7,5); MS (ESI+): 341 (M+1, 100%).

Ejemplo 48. Preparación de dihidrocloruro de N-[1-(3-Morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-3-carboxamidina (173)

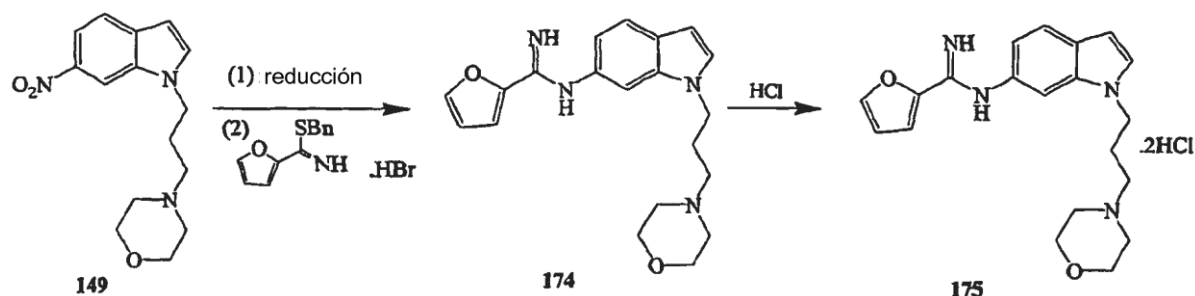


1-(3-Morfolin-4-il-propil)-6-nitro-1H-indol (149): Por favor, véase el Ejemplo 40 para los detalles experimentales.

Sal de dihidrocloruro de N-[1-(3-Morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-3-carboxamidina (173): Una solución del compuesto **149** (0,25 g, 0,864 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con Pd-C (0,025 g), se purgó con hidrógeno gaseoso y se agitó durante la noche (15 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La mezcla de reacción

se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con etanol seco (2 x 20 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidrobromuro de éster bencílico de ácido tiofeno-3-carboximidotioico (0,54 g, 1,728 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche (16 h) a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (100 ml). El sólido se disolvió en solución saturada de $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). La capa de CH_2Cl_2 se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el compuesto **172** como una base libre. Espuma, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,83-1,92 (m, 2H), 2,19 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,30 (s an, 4H), 3,56 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 6,05 (s an, 2H), 6,34 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (s an, 1H), 7,20 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J = 2,7, 4,8$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 8,12 (dd, 1H, $J = 1,2, 3,0$ Hz); ESI-MS (m/z , %): 369 (M^+ , 100). Una solución de la base libre anterior en metanol (5 ml) se trató con HCl 1M en éter (2,6 ml, 2,592 mmol) y se agitó durante 30 min. a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **172** (0,287 g, 75%) como un sólido. pf 105-108°C.

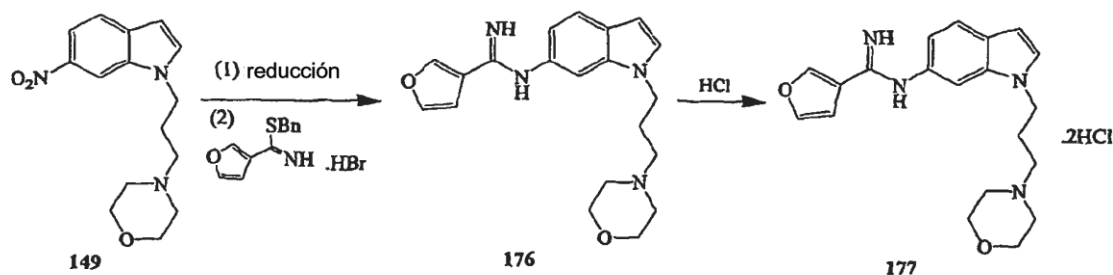
Ejemplo 49. Preparación de dihidrocloruro de N-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-furan-2-carboxamidina (175)



1-(3-Morfolin-4-il-propil)-6-nitro-1H-indol (149): Por favor, véase el Ejemplo 40 para los detalles experimentales.

Sal de dihidrocloruro de N-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-furano-2-carboxamidina (175): Una solución del compuesto **149** (0,25 g, 0,864 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con Pd-C (0,025 g), se purgó con hidrógeno gaseoso y se agitó durante la noche (15 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con etanol seco (2 x 20 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidrobromuro de furano-2-carbimidotioato de bencilo (0,51 g, 1,728 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche (16 h) a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (100 ml). El sólido se disolvió en solución saturada de $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). La capa de CH_2Cl_2 combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH_3 2M en metanol: CH_2Cl_2 , 5:95) para obtener el compuesto **174** como una base libre. Espuma; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,83-1,92 (m, 2H), 2,19 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,30 (s an, 4H), 3,56 (t, 4H, $J = 4,2$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 6,00-6,20 (m, 2H), 6,33 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,98 (s an, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,78 (s an, 1H); ESI-MS (m/z , %): 353 (M^+ , 100). Una solución de la base libre anterior en metanol (5 ml) se trató con HCl 1N en éter (2,6 ml, 2,592 mmol) y se agitó durante 30 min. a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recrystalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **175** (0,262 g, 71%) como un sólido. pf 87-90°C.

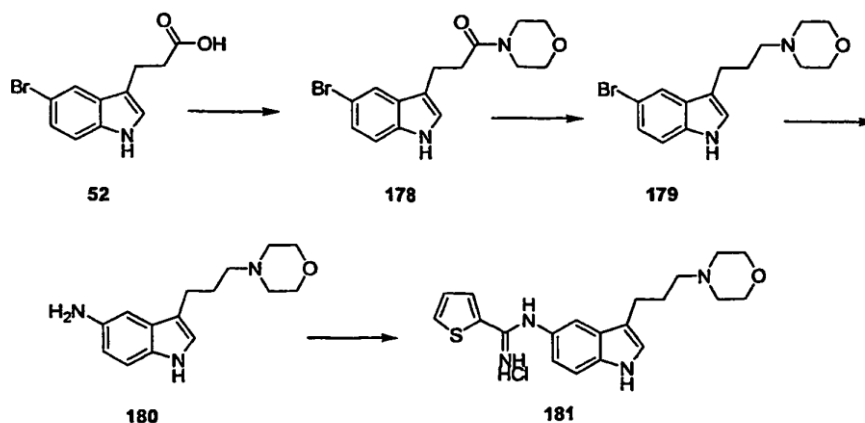
Ejemplo 50. Preparación de dihidrocloruro de N-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-furano-3-carboxamidina (177)



1-(3-Morfolin-4-il-propil)-6-nitro-1H-indol (149): Por favor, véase el Ejemplo 40 para los detalles experimentales.

Sal de dihidrocloruro de N-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-il]-furano-3-carboxamida (177): Una solución del compuesto **149** (0,25 g, 0,864 mmol) en etanol seco (5 ml) se trató con Pd-C (0,025 g), se purgó con hidrógeno gaseoso y se agitó durante la noche (15 h) bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con etanol seco (2 x 20 ml). La capa de etanol combinada se trató con hidrobromuro de furano-3-carbimidotioato de bencilo (0,51 g, 1,728 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche (16 h) a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto se precipitó con éter (100 ml). El sólido se disolvió en solución saturada de NaHCO₃:CH₂Cl₂ (50 ml, 1:1). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). La capa de CH₂Cl₂ combinada se lavó con salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (NH₃ 2M en metanol:CH₂Cl₂, 5:95) para obtener el compuesto **176** como una base libre. Espuma; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,85-1,91 (m, 2H), 2,19 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,30 (s an, 4H), 3,56 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 6,00-6,07 (m, 2H), 6,34 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,90-6,92 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (s an, 1H), 8,22 (s an, 1H); ESI-MS (m/z, %): 353 (M⁺, 100). Una solución de la base libre anterior en metanol (5 ml) se trató con HCl 1N en éter (2,6 ml, 2,592 mmol) y se agitó durante 30 min. a temperatura normal. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se recristalizó en etanol/éter para obtener el compuesto **177** (0,286 g, 78%) como un sólido. pf 95-98°C.

Ejemplo 51. Preparación de hidrocloreto de N-(3-(3-morfolinopropil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (181):



Preparación de 3-(5-bromo-1H-indol-3-il)-N-morfolinopropanamida (178):

A un vial purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética se cargaron ácido 5-bromo-indol-3-propiónico (**52**) (542 mg, 2,02 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (426 g, 2,22 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (273 mg, 2,02 mmol). Se añadió DMF anhidra (5 ml), seguida por morfolina (0,18 ml, 2,06 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 4,66 mmol). La reacción se agitó durante 21,5 horas a temperatura normal. La reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La reacción se transfirió a un embudo separador y el producto se extrajo en la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para suministrar un aceite pardo. El secado adicional bajo alto vacío suministraba un sólido naranja claro, compuesto **178**. Rendimiento: 541 mg de sólido naranja (79,4%) ¹H NMR (DMSO) δ 11,00 (s an, NH), 7,68-7,67 (d, 1H, J = 1,5), 7,31-7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72-7,14 (td, 2H, J = 1,8, 8,4 Hz), 2,93-2,81 (m, 8 H), 2,64 - 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Preparación de 4-(3-(5-bromo-1H-indol-3-il)propil)morfolina (179):

A un vial purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética que contenía el compuesto **178** (518 mg, 1,54 mmol) se añadió hidruro de litio y aluminio (146 mg, 3,84 mmol) seguido por tetrahidrofurano anhidro (15 ml). El vial se puso en un bloque calentador metálico y se calentó hasta reflujo. Después de agitar a reflujo durante 21 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura normal. La reacción enfriada se extinguió con agua (0,15 ml), hidróxido sódico 3N (0,25 ml) y agua (0,45 ml) secuencialmente. La reacción se filtró a través de celita para retirar el sólido blanco y el filtrado amarillo claro se concentró para suministrar un aceite amarillo claro. El secado bajo alto vacío suministraba un sólido amarillo claro, compuesto **179**. Rendimiento: 407 mg of sólido amarillo claro (82%) ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,76 - 3,73 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,77 - 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 6H), 1,94 - 1,91 (m, 2H).

Preparación de 3-(3-morfolinopropil)-1H-indol-5-amina (180):

A un vial purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética se cargó una solución de compuesto **179** (407 mg, 1,26 mmol) en THF anhidro (8 ml). La solución naranja se trató con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ sólido (58 mg, 0,063 mmol), lo que daba como resultado una mezcla de reacción de color rojo oscuro. Se añadió solución de tri-*t*-butilfosfina (10%, 0,37 ml, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura normal durante 5 minutos. Se añadió una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (3,78 ml, 3,78 mmol) y la solución amarilla-parda se puso en un bloque calentador metálico y se calentó hasta reflujo. La reacción se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La TLC (amoníaco 2M al 10% en metanol, diclorometano al 90%) revelaba que todo el material de partida había reaccionado. La reacción se enfrió hasta temperatura normal y se apagó con cloruro de hidrógeno acuoso 1M (15 ml). La reacción ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase acuosa se basificó con hidróxido sódico 3N (8 ml) y se sometió a reparto en acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se trataron con carbón vegetal. La filtración a través de celita, la concentración y el secado adicional bajo alto vacío suministraban un aceite amarillo oscuro. La purificación del producto se realizó usando cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco 2M al 5-10% en metanol, diclorometano al 95-90%) Rendimiento: 102 mg aceite pardo, compuesto **180** (31,2%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,72 (s an, NH), 7,17-7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,92-6,89 (dd, 2H, J = 2,1, 4,5 Hz), 6,67 - 6,64 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 3,77 - 3,74 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,74-2,69 (t, J = 7,5, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 6H), 1,97 - 1,89 (m, 2H).

Preparación de hidrocloreto de N-(3-(3-morfolinopropil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-carboximidamida (181): A un vial purgado con argón provisto de una barra agitadora magnética se cargó una solución de **180** (28 mg, 0,108 mmol) en etanol absoluto (3 ml). Se añadió hidroyoduro de tiofeno-2-carbimidatoato de metilo (62 mg, 0,217 mmol) como un sólido amarillo en una porción. La reacción se agitó a temperatura normal durante 17 horas. La reacción había terminado mediante TLC (amoníaco 2M al 10% en metanol, diclorometano al 90%). La reacción se diluyó con éter (15 ml) y el sólido que precipitaba se recogió mediante filtración a vacío. El precipitado se lavó con éter (10 ml). El producto se recogió al lavar el filtro con metanol (10 ml) y recoger el filtrado. El filtrado se devolvió al vial de reacción y se añadió DOWEX-66 (3 g). La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido pardo. El sólido se recogió en diclorometano (10 ml) y se sometió a reparto con bicarbonato sódico saturado (2 ml). La fase orgánica se trató con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. El filtrado se trató con cloruro de hidrógeno 1M en éter (3 ml). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentró en el evaporador giratorio. El sólido amarillo resultante se secó adicionalmente en el conducto de vacío. Rendimiento: 45 mg de sólido amarillo, compuesto **181** (96%). $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 10,91 (s an, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,42 - 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 - 7,25 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 - 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 4H), 2,72 - 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,38 (m, 6H), 1,83-1,78 (m, 2H). MS (ESI+): 369 (MH+, 100%).

Ensayos de Inhibición In Vitro de NOS

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I de la presente invención exhiben una inhibición selectiva de la isoforma neuronal de NOS (nNOS). Los compuestos pueden ser examinados por un experto en la técnica con respecto a su eficacia para inhibir preferentemente nNOS sobre iNOS y/o eNOS, por ejemplo, al usar los métodos descritos en los Ejemplos 11a y 11b, en la presente memoria posteriormente.

Ejemplo 52a: Ensayos Enzimáticos de nNOS (rata), eNOS (bóvido) e iNOS (múrido)

Las isoformas de NOS usadas en este ejemplo eran enzimas recombinantes expresadas en *E. coli*. La nNOS de rata se expresó y se purificó según se describió previamente (Roman et ál. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:8428-8432, 1995). La isoforma eNOS bovina se aisló según se presentaba (Martasek et ál. Biochem. Biophys. Res. Commun. 219:259-365, 1996) y la iNOS de macrófagos múridos se expresó y se aisló de acuerdo con el procedimiento de Hevel et ál. (J. Biol. Chem. 266:22789-22791, 1991). Los valores de IC_{50} y el porcentaje de inhibición de NOS por los compuestos de la invención se determinaron bajo condiciones de medida de la velocidad inicial con el ensayo de captura de hemoglobina que se describió previamente (Hevel y Marletta, Methods Enzymol. 133:250-258, 1994). En este ensayo, el óxido nítrico reacciona con oxihemoglobina para aportar methemoglobina, que se detectaba a 401 nm (ϵ = $19.700 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) en un espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 10. Los ensayos se realizaron usando concentraciones variables de compuesto de prueba. Las mezclas de ensayo para nNOS o eNOS contenían L-arginina 10 mM, CaCl_2 1,6 mM, 11,6 mg/ml de calmodulina, NADF 100 mM, BH_4 6,5 mM y oxihemoglobina 3 mM en Hepes 100 mM (pH 7,5). Las mezclas de ensayo para iNOS contenían 10 mM de L-arginina, NADF 100 mM, BH_4 6,5 mM y oxihemoglobina 3 mM en Hepes 100 mM (pH 7,5). Todos los ensayos se efectuaron en un volumen final de 600 μl y se iniciaron con enzima. Los resultados para compuestos ejemplares de la invención se muestran en la Tabla 2a. Estos resultados indican la selectividad de los compuestos de la invención para la inhibición de nNOS.

TABLA 2a. Inhibición selectiva de NOS por compuestos de la invención

Compuesto	nNOS de rata (μM)	iNOS mérida (μM)	eNOS bovina (μM)
4	29,6	46,9	164
5	57,6	-	643
9	9,4		29,2
12	8,8	109	211
15	2,3	56	51,1
18	3,3	43,5	248
24	3,7	213,3	103
27	14,6	159,2	>300
32	4,1	67,2	6,2

Ejemplo 52b: Ensayo Enzimático de nNOS (humana), eNOS (humana) e iNOS (humana)

- 5 Se produjeron NOS inducible (iNOS) humana, NOS constitutiva endotelial (eNOS) humana o NOS constitutiva neuronal (nNOS) humana recombinantes en células Sf9 infectadas con baculovirus (ALEXIS). En un método radiométrico, la actividad de NO sintasa se determinó al medir la conversión de [^3H]L-arginina en [^3H]L-citrulina. Para medir iNOS, 10 μl de enzima se añadieron a 100 μl de HEPES 100 mM, pH=7,4, que contenía CaCl_2 1 mM, EDTA 1 mM, ditiotreitól 1 mM, FMN 1 μM , FAD 1 μM , tetrahidrobiopterina 10 μM , NADPH 120 μM y CaM 100 μM . Para medir eNOS o nNOS, se añadieron 10 μl de enzima a 100 μl de HEPES 40 mM, pH = 7,4, que contenía CaCl_2 2,4 mM, MgCl_2 1 mM, 1mg/ml de BSA, EDTA 1 mM, ditiotreitól 1 mM, FMN 1 μM , FAD 1 μM , tetrahidrobiopterina 10 μM , NADPH 1 mM y CaM 1,2 μM .

- 15 Para medir la inhibición de la enzima, una solución de 15 μl de una sustancia de prueba se añadió a la solución del ensayo enzimático, seguido por un tiempo de preincubación de 15 min a temperatura normal. La reacción se inició mediante la adición de 20 μl de L-arginina que contenían 0,25 μCi de [^3H]-arginina/ml y L-arginina 24 μM . El volumen total de la mezcla de reacción era 150 μl en cada pocillo. Las reacciones se llevaron a cabo a 37°C durante 45 min. La reacción se detuvo al añadir 20 μl de tampón enfriado con hielo que contenía HEPES 100 mM, EGTA 3 mM, EDTA 3 mM, pH = 5,5. La [^3H]L-citrulina se separó mediante DOWEX (resina de intercambio iónico DOWEX 50 W X 8-400, SIGMA) y la DOWEX se retiró girando a 12.000 g durante 10 min en la centrífuga. Una parte alícuota de 70 μl del sobrenadante se añadió a 100 μl de fluido de centelleo y las muestras se contaron en un contador de centelleo de líquidos (1450 Microbeta Jet, Wallac). La actividad para una NOS específica se presentó como la diferencia entre la actividad recuperada de la solución de prueba y la observada en una muestra de control que contenía 240 mM del inhibidor L-NMMA. Todos los ensayos se realizaron al menos por duplicado. Las desviaciones estándar eran 10% o menos. Resultados de compuestos ejemplares de la invención se muestran en la Tabla 2b. Estos resultados muestran de nuevo la selectividad de los compuestos de la invención para la inhibición de nNOS.

TABLA 2b. Inhibición selectiva de NOS humana por compuestos de la invención

Compuesto	nNOS humana (μM)	iNOS humana (μM)	eNOS humana (μM)
12	1,2	60	15
18	2,6	12	26
27	12	320	>100
32(+)	0,32	72,8	16
32(-)	0,2	72,6	24
37	0,49	21	3,8

Estudios de Neuroprotección

- 30 Los efectos neurotóxicos del glutamato a través de la activación de receptores de NMDA y el flujo de Ca^{2+} contribuyen a la degeneración neuronal en varias enfermedades neurológicas (Choi, J. Neurobiol. 23:1261, 1992; Dingledine et ál. Trends Pharmacol. Sci. 11:334-338, 1990; Meldrum y Garthwaite, Trends Pharmacol. Sci. 11:379-387, 1990). Así, los compuestos que previenen la muerte celular asociada con la activación de receptores de NMDA, bien directamente a través de antagonismo con NMDA (Ejemplo 12-15) o bien indirectamente a través del bloqueo

de la síntesis de NO mediada por NMDA, son agentes neuroprotectores candidatos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Ejemplo 53: Neuroprotección de Células Corticales de Rata Contra la Activación con NMDA

De acuerdo con un procedimiento previamente presentado (Tremblay et ál. J Neurosci. 20(19):7183-92, 2000), los compuestos de prueba se añadieron durante un período de preincubación de 60 minutos a cultivos neuronales corticales de rata, que se expusieron a continuación durante 30 minutos a NMDA 25 μ M en tampón. Después de 24 horas, los cultivos se trataron con yoduro de propidio y el % de muerte celular se determinó y se comparó con células de control. Según se muestra en la Figura 1, los compuestos **9**, **12** y **18** protegían a las células neuronales de la muerte durante la activación con NMDA, indicando su eficacia como agentes neuroprotectores.

Ejemplo 54: Neuroprotección de Cortes de Hipocampo de Rata Después de Privación de Oxígeno-Glucosa

Dado que durante la apoplejía, la isquemia y el trauma el cerebro es privado de oxígeno y nutrientes, la OGD representa una agresión más "fisiológica" a los cultivos corticales y así es un modelo apropiado de neuroprotección. Se expusieron cultivos neuronales a 90 minutos de hipoxia en tampón libre de glucosa con o sin compuesto **9**, **12** o **18**. Se usó un período de preincubación de 60 minutos con compuesto **12** en aquellos cultivos tratados con este compuesto. Después de 24 horas, se usó yoduro de propidio para determinar la muerte celular. Según se muestra en la Figura 2, una concentración de 25 μ M de compuesto **12** protegía a las neuronas contra la agresión por OGD de 90 minutos, indicando su eficacia como un agente neuroprotector.

Ejemplo 55: Efectos sobre el Aflujo de Ca^{2+} Inducido por NMDA por el Compuesto **12**

Para medir concentraciones intracelulares de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en cultivos neuronales, las células se cargaron con el colorante fluorescente sensible a Ca^{2+} Fluo-4FF. La fluorescencia se leyó en un lector de placas antes y después de una aplicación de NMDA (25 μ M) de 15 minutos. El NMDA induce una rápida elevación transitoria de $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Según se muestra en la Figura 3, el compuesto **12** provocaba una inhibición dependiente de la dosis (10-50 μ M) del aflujo de Ca^{2+} inducido por NMDA, indicando su eficacia como un antagonista de NMDA y como un agente neuroprotector.

Ejemplo 56: Efectos sobre las Corrientes de Células Enteras Inducidas por NMDA en Neuronas Corticales de Rata por el Compuesto **12**

Los efectos del Compuesto **12** sobre corrientes inducidas por NMDA en neuronas corticales de rata en forma de células enteras se interpretaron de acuerdo con procedimientos de la bibliografía (Mealing et. al. J Pharmacol Exp Ther. 2001 297(3), 906-14). Según se muestra en la Figura 4, el compuesto **12** bloqueaba eficazmente corrientes inducidas por NMDA en neuronas corticales de rata en forma de células enteras de un modo dependiente de la dosis, demostrando su eficacia como un antagonista de NMDA y como un agente neuroprotector.

Ejemplo 57: Efectos de Inhibidores de NOS sobre la Lamedura de las Patas Inducida por Formalina en Ratones.

Hiperalgesia e Inflamación Inducidas por Formalina: En un modelo experimental de nocicepción inflamatoria sostenida asociada con cambios intracelulares a largo plazo de procesamiento nociceptivo a nivel de la médula espinal, ratones o ratas se someten a una inyección subplantar de formalina en una pata (Chapman et ál. Brain Res. 697:258-261, 1995; Meller y Gebhart, Pain 52:127-136, 1993). Existen dos fases distintas de comportamiento nociceptivo espontáneo: La primera fase (Fase I) dura alrededor de 5 minutos, seguida por una segunda fase (Fase II), que dura aproximadamente 40 minutos caracterizada por temblor o lamedura persistentes de la pata inyectada (Fu et ál. Neuroscience 101 (4):1127-1135, 2000). Períodos más prolongados después de la inyección de formalina dan como resultado el desarrollo de alodinia e hiperalgesia (1-4 semanas). Se ha observado previamente que el 7-NI exhibe actividad antinociceptiva en ratones sin incrementar la presión sanguínea (Moore et ál. Br. J. Pharmacol. 102:198-202, 1992). Así, los compuestos que poseen actividad hacia n-NOS deben ser eficaces para el tratamiento de síntomas de dolor inflamatorio y dolor neuropático de alodinia e hiperalgesia resultantes de la inflamación.

Los compuestos de prueba, incluyendo el compuesto **12** y 7-NI, se disolvieron en DMSO al 1%/Tween 80 al 2%/NaCl al 0,9%. Ratones macho o hembra derivados de ICR que pesaban 23 ± 2 g se alojaron en jaulas A.PEC® y se mantuvieron en un ambiente controlado de temperatura (22°C - 24°C) y humedad (60%-80%) con ciclos de luz-oscuridad de 12 h durante 1 semana antes del uso. Se garantizaba acceso libre a pienso de laboratorio estándar y agua corriente. Las sustancias de prueba se administraron intraperitonealmente a 6 grupos de 5 ratones derivados de ICR, que pesaban 23 ± 2 g, 30 minutos antes de la inyección subplantar de formalina (0,02 ml, 1%). La reducción del tiempo de lamedura de la pata trasera inducida por formalina se registró durante el siguiente período de 20 a 30 minutos (Fase II). Según se muestra en la Figura 5, la administración tanto del compuesto **12** como de 7-NI daba como resultado una reducción en la frecuencia de la lamedura de las patas en los ratones en cuestión, indicando la eficacia de este compuesto como un tratamiento para el dolor.

Ejemplo 58: Efecto Neuroprotector en un Modelo en Ratones de Lesión Cerebral Traumática (TBI) por el Compuesto de Fórmula 12

Prueba de Lesión Cerebral Traumática: A ratones suizos macho (Iffa Credo, Francia), que pesaban de 21 a 24 g, se les dio agua y alimento ad libitum antes del experimento. El modelo de lesión cerebral traumática (TBI) usado en el experimento era el modelo de lesión de cabeza cerrada descrito por Hall (J. Neurosurg. 62:882-887, 1985) y modificado de acuerdo con Mésenge (J. Neurotrauma 13:209-214, 1996). Los ratones se sostuvieron por la piel dorsal del cuello y la cabeza se colocó bajo el aparato lesivo, con el mentón descansando firmemente sobre la base del aparato. A continuación, se soltó la pesa lesiva, cayendo libremente para golpear un retenedor metálico que descansa en la parte superior de la cabeza. Una pesa de 50 g se hizo caer 24 cm dando como resultado una lesión por impacto de 1200 g/cm. La lesión provocaba inconsciencia inmediata, según se juzgaba por la pérdida de reflejo de erguimiento y la pérdida de cualquier reflejo de dolor. La pérdida de consciencia duraba 2-5 min. De los ratones, 20-30% moría en los primeros segundos postraumáticos. No había mortalidad o postración retardadas en los ratones supervivientes, tomando los animales de prueba agua y alimento de forma similar a los animales de control.

Evaluación del Déficit Neurológico: Se realizaron exámenes neurológicos de un modo enmascarado 1 h, 4 h y 24 h después de la TBI sobre ratones no lesionados tratados con el compuesto **12** y ratones de control tratados con vehículo solo y ratones lesionados tratados con compuesto **12**. El estado sensorimotor se evaluó de modo enmascarado mediante una prueba de agarre y una prueba de cuerda, según se describen por Hall (J. Neurosurg. 62:882-887, 1985). Cada ratón se cogió por la cola y se puso sobre una cuerda tensa de 60 cm de largo suspendida entre dos barras verticales de 40 cm por encima de una mesa acolchada. La puntuación de agarre se midió como el espacio de tiempo (en segundos) durante el cual el ratón permanecía sobre la cuerda de algún modo, con un límite de 30 segundos. La prueba de la cuerda, que se puntuaba de 0 (gravemente deteriorado) a 5 (normal) evaluaba la manera en la que los ratones podían colgarse y moverse sobre la cuerda, con los siguientes criterios de puntuación: 0 - los ratones caen durante la evaluación del período de 30 segundos; 1 - los ratones cuelgan de la cuerda durante la evaluación del período de 30 segundos, usando solo una pata; 2 - los ratones cuelgan de la cuerda usando las cuatro patas, al menos 5 segundos; 3 - los ratones cuelgan de la cuerda usando cuatro patas y la cola, al menos 5 segundos; 4 - los ratones cuelgan de la cuerda usando las cuatro patas y la cola y se mueven, al menos 5 segundos; y 5 - los ratones alcanzar una de las barras verticales durante la evaluación del período de 30 segundos.

Una hora después de la TBI, no se observaba una mejora significativa en la puntuación de la cuerda (Figura 6, Tabla 3) o en las puntuaciones de Hall (Figura 7, Tabla 4) en los ratones de control o en los ratones tratados. Sin embargo, 4 horas después de la TBI, se observaba una mejora significativa en las puntuaciones de la cuerda (Figura 8, Tabla 5) para el grupo de tratamiento de 3 y 6 mg/kg y en la puntuación de agarre para el grupo de tratamiento de 3 mg/kg con una tendencia a la mejora en el grupo de 6 mg/kg (Figura 9, Tabla 6). Se observó una mejora significativa en la puntuación de Hall para el grupo de tratamiento de 6 mg/kg 4 horas después de la TBI (Figura 10, Tabla 7). Se observó una tendencia no significativa hacia la mejora después de 24 horas en las puntuaciones de cuerda, agarre y Hall para los grupos tratados con relación al control después de una sola dosis s. c. de compuesto **12**. Estos resultados indican un efecto neuroprotector del compuesto **12** después de una lesión cerebral traumática.

Temperatura Corporal y Pérdida de Peso: Se registraron la temperatura corporal y la pérdida de peso para ratones no lesionados y para ratones lesionados tratados y de control a las 1, 4 y 24 horas después de la lesión. Una hora después de la TBI, se apreciaba una caída significativa en la temperatura corporal en los ratones lesionados, sin diferencia entre los ratones tratados y de control (Figura 11, Tabla 8). A las 4 horas después de la TBI, los animales no tratados tenían una temperatura corporal elevada significativa de 37,1 mientras que la temperatura corporal media de los ratones tratados era similar a la de los ratones no lesionados (Figura 12, Tabla 9). A las 24 horas, los ratones de control y los ratones tratados con una dosis baja (1 mg/kg) lesionados tenían una temperatura corporal inferior que ratones no lesionados o lesionados tratados con 3 o 6 mg/kg.

Los ratones lesionados tenían una pérdida de peso significativa 24 horas después de la TBI con relación a los ratones no lesionados (Figura 13, Tabla 10). Sin embargo, se observaba una mejora significativa en el peso corporal para ratones del grupo de tratamiento de 3 mg/kg. Una reducción de la masa corporal y la velocidad de crecimiento es un fenómeno característico secundario asociado con el trauma cerebral agudo debido parcialmente al hipercatabolismo del tejido cerebral dañado (J.L. Pepe y C.A. Barba, J. Head Trauma Rehabil. 14: 462-474, 1999; Y.P. Tang et ál. J. Neurotrauma 14: 851-862, 1997). Por lo tanto, una reducción en la pérdida de peso corporal es una indicación adicional del efecto neuroprotector del compuesto **12** después de una lesión cerebral traumática.

Ejemplo 59: Neuroprotección en Cortes de Hipocampo CA1 después de OGD

Las preparaciones de cortes de cerebro son una herramienta valiosa para estudiar mecanismos que subyacen a la neurotoxicidad y para determinar el potencial protector de nuevos agentes terapéuticos neuroprotectores. Por ejemplo, se ha mostrado que los inhibidores de óxido nítrico atenúan el daño inducido por OGD (Izumi et ál. Neuroscience Letters 210:157-160, 1996) y bloquean el precondicionamiento anóxico (Centeno et ál. Brain Research 836:62-69, 1999) en cortes de hipocampo de rata agudos. Las preparaciones en cortes permiten un control preciso del ambiente neuronal, permitiendo así manipulaciones tanto iónicas como farmacológicas no

posibles in vivo. El modelo de cortes de hipocampo es especialmente útil para estudiar neurotoxicidad inducida por isquemia, ya que sus neuronas CA1 están entre las más sensibles a una lesión neuronal. Por otra parte, el corte de hipocampo preserva las interacciones fisiológicas de células neuronales-gliales y la circuitería sináptica, y retiene su viabilidad funcional mucho más allá de 6 h. La estimulación ortodrómica de la alimentación colateral de Schaffer a neuronas en la CA1 y la medida subsiguiente de los potenciales de campo cerca de los cuerpos celulares piramidales de las neuronas CA1 ha sido un método de elección para determinar la viabilidad en este modelo (véase la Figura 14).

La lesión cerebral puede medirse en secciones del cerebro al incubar secciones de cerebro fresco en cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC). El TTC, que es incoloro, se reduce mediante succinato deshidrogenasa mitocondrial en tejido vivo hasta un producto de formazano rojo. Se usan a continuación combinaciones de fotografía o escaneo y análisis de imágenes para medir el área de tejido normal (rojo) y dañado (sin color) en la superficie de cada cara de la sección y estimar la extensión del daño. La técnica de tinción con TTC ha sido refinada adicionalmente por miembros del Experimental Stroke Group at IBS (Anfitrión del Estudio: University of Ottawa, Canadá) usando un disolvente para extraer el producto de formazano coloreado de las secciones de tejido y se ha medido espectrofotométricamente, obteniendo así una medida objetiva simple del daño (Preston y Webster, J. Neurosci. Meth. 94(2):187-92, 1999). Watson et ál. (J. Neurosci. Meth. 53:203-208, 1994) han demostrado una correlación entre el producto de reacción de TTC y la amplitud de los picos poblacionales. Una versión modificada de la técnica de Preston y Webster se aplicó a cortes de hipocampo en combinación con medidas del potencial de campo de la amplitud de los picos poblacionales para rastrear los efectos neuroprotectores de compuestos de la invención, tales como, por ejemplo, el compuesto **12**,

Preparación de los Cortes: Ratas Wistar macho, 180-200 g, se anestesiaron con halotano y se decapitaron. Sus cerebros se extirparon y se pusieron en fluido espinal cerebral artificial (ACSF) a 0,5°C en menos de 60 s desde la decapitación. La composición del ACSF era (en mM): NaCl 127, KCl 2, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 26, MgSO₄ 2, CaCl₂ 2, glucosa 10, equilibrado con O₂ al 95%/CO₂ al 5%, pH 7,4. Los cerebros se hemiseccionaron y los hipocampos se disecaron y se seccionaron en cortes de 400 µm de grosor usando una cortadora McIlwain Tissue (Mickle Laboratory Engineering Co. Gornshill, GB). El seccionamiento se inició a aproximadamente 1 mm desde el extremo rostral del hipocampo y se recogieron aproximadamente 12 cortes de cada hipocampo. Los cortes se distribuyeron en grupos de modo rotacional de manera que cada grupo contuviera cortes de todas las regiones seccionadas del hipocampo. Los cortes de hipocampo se pusieron sobre plataformas de malla de nailon en cámaras de incubación de tipo interfásico (6-8 cortes por plataforma; 1 plataforma por cámara) durante 90 min a 35°C. El ACSF en estas cámaras, y la atmósfera por encima de él, se gasificó continuamente con O₂ al 95%/CO₂ al 5%. En algunos casos, después de un período de estabilización inicial de 60 min, los cortes recibían un tratamiento previo a la lesión al transferir los cortes sobre su plataforma de malla de nailon a otra cámara para una incubación de 30 min en el ACSF apropiado. Los cortes que se sometían a una privación de oxígeno-glucosa (OGD) de 10 min se transfirieron sobre sus plataformas de malla de nailon a cámaras de incubación que contenían ACSF anóxico bajo en glucosa (4 mM). El ACSF en estas cámaras y la atmósfera por encima de él se gasificó continuamente con N₂ al 95%/CO₂ al 5%. Después de esta lesión de 10 min las plataformas que soportaban los cortes se devolvieron a sus cámaras de incubación originales y se mantuvieron durante un período de 4 h.

Grupos de Tratamiento: Para cada experimento, se pusieron en marcha tres grupos de control: *control vivos* (4 h después de la lesión simulada), *control muertos* (4 h después de la lesión por OGD de 10 min) y *control protección* (4 h después de la lesión por OGD de 10 min. en Ca 0,3 mM, con 30 min de preincubación). En experimentos en los que los cortes de *control vivos* no sobrevivían, los cortes de *control muertos* no sobrevivían o los cortes de *control protección* no eran significativamente mejores que los del grupo de *control muertos*, todo el experimento se rechazaba.

(a) Conservación de Potenciales de Campo Provocados: La eficacia de la transmisión sináptica en estos cortes se evaluó usando técnicas electrofisiológicas. Los cortes se transfirieron a una cámara de registro interfásica (Haas et ál. J. Neurosci. Meth. 1:323-325, 1979) y se perfundieron a una velocidad de 1 ml/min a 35,0 ± 0,5°C. Se provocaron potenciales de campo ortodrómicos al estimular los colaterales de Schaffer con un electrodo de wolframio bipolar aconcentrico. La estimulación consistía en pulsos de corriente constante de 2 ms de duración separados por intervalos de 30 s. Los potenciales provocados (EP) se registraron en la CA1 procedente del estrato pirimidal usando micropipetas de vidrio (2-5 megaohmios) cargadas con NaCl 150 mM. La amplitud de los picos poblacionales (PS) se midió desde el máximo por debajo de la deflexión hasta el punto medio entre los 2 máximos positivos. La amplitud de los PS se optimizó al ajustar el electrodo de registro dentro del corte, habitualmente hasta una profundidad de alrededor de 50 µm. En cortes cuyo PS era menor de 3 mV de amplitud, se realizó un 2º intento y, si fuera necesario, un 3º para obtener un PS más robusto, al recolocar el electrodo de registro dentro de la CA1. El PS de mayor amplitud procedente de estos múltiples intentos de registro se tabuló. En cortes de control, la amplitud del PS no estaba afectada por compuesto **12** 50 µM (Figura 14; control izquierda, compuesto **12** derecha). En la Figura 15, los trazos muestran PS registrados a partir de cortes de control (izquierda), cortes sometidos a OGD (medio) y cortes sometidos a OGD en Ca²⁺ 0,3 mM. Cada trazo es el promedio de 10 potenciales de campo registrados consecutivamente; estimulación de 0,03 Hz. Los cortes de hipocampo

no sometidos a una lesión por OGD (*control vivos*) tenían una amplitud de PS de $3,5 \pm 0,5$ mV ($n = 12$). Los cortes expuestas a 10 min de OGD (*control muertos*) mostraban descargas de las fibras ("fiber volleys"), pero no PS ($n = 5$), mientras que los cortes expuestos a la misma lesión, pero incubados en Ca^{2+} 0,3 mM 30 min antes de y durante la lesión (*control protección*) tenían una amplitud de PS de $1,4 \pm 0,3$ mV ($n = 3$) (Figura 16). Los cortes incubados en DMSO al 0,05% solo (la concentración máxima de vehículo usada para 7-NI) y expuestos a OGD, como para los grupos de tratamiento, tenían amplitudes de PS no significativamente diferentes del grupo de *control muertos*. Los cortes incubados con 7-NI 100 μM mostraban descargas de las fibras, pero no PS ($n = 3$). Los cortes tratados con compuesto **12** 50 μM tenían amplitudes de PS de $2,1 \pm 1,5$ mV ($n = 3$). Todos estos resultados indican un efecto neuroprotector del compuesto **12**.

(b) Conservación de la Actividad Metabólica Mitocondrial por el Compuesto **12** usando tinción con TTC: Los cortes de hipocampo expuestos a 10 min de OGD (*control muertos*) retenían $25 \pm 5\%$ ($n = 5$ grupos de 4-5 cortes) de la absorbancia de cortes no sometidos a una lesión (*control vivos* - normalizado al 100%), mientras que los cortes preincubados en calcio 0,3 mM 30 min antes y durante la OGD retenían $107 \pm 27\%$ ($n = 5$) de su absorbancia (*control protección*). Los cortes incubados en DMSO al 0,05% solo (la concentración máxima de vehículo usada para 7-NI) y expuestos a OGD, como para los grupos de tratamiento con compuesto, tenían absorbancias no significativamente diferentes del grupo de *control muertos* (datos no mostrados). Los cortes tratados con 2-NI 100 μM retenían $81 \pm 18\%$ ($n = 5$) de su absorbancia, mientras que los cortes tratados con compuesto **12** 50 μM retenían $92 \pm 18\%$ ($n = 8$) de su absorbancia (véase la Figura 17). Estos resultados indican de nuevo un efecto neuroprotector para el compuesto **12**.

Ejemplo 60: Eficacia en Modelos Predictivos de Estados de Dolor similares al Neuropático

La eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento del dolor neuropático se determinó usando modelos animales estándar para la actividad antihiperálgica y antialodínica inducida por una variedad de métodos, cada uno descrito con más detalle posteriormente.

(a) Modelo de Chung de Dolor similar al Neuropático inducido por Lesión: Los diseños experimentales para el ensayo del modelo de ligación de los nervios espinales SNL de Chung para el dolor neuropático se representan en la Figura 18. La lesión por ligación del nervio se realizó de acuerdo con el método descrito por Kim y Chung (Kim y Chung, *Pain* 50:355-363,1992). Esta técnica produce signos de disestesias neuropáticas, incluyendo alodinia táctil, hiperálgica térmica y protección de la pata afectada. Las ratas fueron anestesiadas con halotano y las vértebras sobre la región L4 a S2 se expusieron. Los nervios espinales L5 y L6 se expusieron, se aislaron cuidadosamente y se ligaron estrechamente con sutura de seda 4-0 distal al DRG. Después de asegurar la estabilidad homeostática, las heridas se suturaron y se dejó que los animales se recuperaran en jaulas individuales. Las ratas operadas simuladamente se prepararon de un modo idéntico, excepto que los nervios espinales L5/L6 no se ligaron. Cualesquiera ratas que exhibieran signos de deficiencia motriz se sometieron a eutanasia. Después de un período de recuperación tras la intervención quirúrgica, las ratas mostraban una sensibilidad potenciada a estímulos dolorosos y normalmente no dolorosos.

Después de una dosis estándar (10 mg/kg) inyectada IP de acuerdo con el procedimiento publicado, hay un claro efecto antihiperálgico de los compuestos selectivos para nNOS **32**(-), **32**(+) (véase la Figura 19) y **12** (véase la Figura 21). La administración de compuestos **32**(-), **32**(+) y **12** a animales de prueba también daba como resultado una inversión de la hipersensibilidad táctil (véanse las Figuras 20 y 22, respectivamente). Se observaba una clara diferencia entre los dos enantiómeros del compuesto **32** en este modelo de dolor neuropático.

Ejemplo 61: Modelo de migraña experimental

Animales. Ratas Sprague Dawley macho (275-300g) se adquirieron de Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, IN). Se les dio a los animales acceso libre a comida y agua. Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz (de 7 am a 7 pm) y 12 horas de oscuridad (de 7 pm a 7 am). Todos los procedimientos estaban de acuerdo con las políticas y las recomendaciones de la International Association for the Study of Pain y las directrices de los Institutos Nacionales de Salud y el uso de animales de laboratorio también aprobado por el Animal Care and Use Committee of the University of Arizona.

Preparación Quirúrgica.

Canulación para migraña: Ratas Sprague Dawley macho se anestesiaron usando ketamina/xilazina (80 mg/kg, i.p.), la parte superior de la cabeza se afeitó usando una maquinilla de afeitar para roedores (Oster Golden A5 w/cuchilla tamaño 50) y el área afeitada se limpió con Betadine y etanol al 70%. Los animales se pusieron en un aparato estereotáxico (Stoelting modelo 51600) y las temperaturas corporales interiores de 37°C se mantuvieron usando una

manta calentadora situada debajo de los animales. Dentro del área afeitada y limpia de la cabeza, se realizó una incisión de 2 cm usando un escalpelo con una cuchilla nº 10 y cualquier hemorragia se limpió usando torundas de algodón estériles. La localización de la bregma y las suturas del hueso medio se identificaron como referencias y se realizó un orificio de 1 mm de diámetro usando un taladro de mano sin romper la dura pero suficientemente profundo para exponer la dura. Se realizaron dos orificios adicionales (1 mm de diámetro) a 4 a 5 mm del sitio previo a fin de montar tornillos de acero inoxidable (Small Parts Nº A-MPX-080-3F) que aseguran la cánula a través de la cual podía aportarse una sopa inflamatoria para inducir la migraña experimental. Una cánula intracerebroventricular (ICV) (Plastics One Nº C313G) modificada se puso en el orificio sin penetrar en o a través de la dura. La cánula ICV se modificó al cortarla hasta una longitud de 1 mm desde el fondo de las roscas plástico usando una motoherramienta Dremel y una lima para retirar cualesquiera rebabas de acero. Una vez que la cánula para la migraña modificada estaba en su lugar, se puso material acrílico dental alrededor de la cánula para la migraña y los tornillos de acero inoxidable a fin de confirmar que la cánula estaba montada de forma segura. Una vez que el material acrílico dental estaba seco (es decir, después de 10-15 min) el tapón de la cánula se aseguró en la parte superior para evitar la entrada de contaminantes en la cánula y la piel se suturó de nuevo usando sutura de seda 3-0. Se les administró a los animales una inyección de antibiótico (amikacina C, 5 mg/kg, i.m.) y se retiraron de la estructura estereotáxica y se dejó que se recuperaran de la anestesia sobre una manta calentada. Los animales se pusieron en una jaula para ratas separada limpia durante un período de recuperación de 5 días.

Inyecciones. *Inyecciones subcutáneas:* Se realizaron inyecciones subcutáneas (s. c.) al mantener manualmente al animal e insertar una aguja desechable de calibre 25 en una jeringa desechable de 1 cc en la región abdominal del animal asegurando que la aguja se mantuviera entre el músculo y la piel del animal. Las inyecciones de los compuestos se realizaron a lo largo de un período de 5 s y se apuntaron como positivas por el desarrollo de un embolsamiento protuberante de la piel en la zona de inyección. El aporte oral se efectuaba usando una aguja de alimentación por sonda de calibre 18 acoplada a la jeringa de 1 cc.

Inyecciones en la cánula para la migraña: Una cánula de inyección (Plastics One, C313I cortada para adaptarse a las cánulas ICV modificadas) conectada a una jeringa Hamilton de 25 ml (1702SN) mediante un tubo Tygon (Cole-Palmer, 95601-14) se usó para inyectar 10 ml de la solución de mediadores inflamatorios sobre la dura.

Ensayo de Comportamiento. Animales que nunca se han sometido a tratamientos, antes del día de la cirugía para la migraña, se ponen en cámaras de plexiglás suspendidas (30 cm de largo x 15 cm de ancho x 20 cm de alto) con un fondo de malla de alambre (1 cm²) y se aclimatan a las cámaras de prueba durante 30 minutos.

Umbral sensoriales de las patas traseras a estímulos táctiles no nocivos en ratas

Los umbrales de retirada de la pata a estímulos táctiles se determinaron en respuesta a sondeo con filamentos de von Frey calibrados (Stoelting, 58011). Los filamentos de von Frey se aplicaron perpendicularmente a la superficie plantar de la pata trasera del animal hasta que se curvaban ligeramente, y se mantienen durante de 3 a 6 s. Una respuesta positiva estaba indicada por una retirada brusca de la pata. El umbral de retirada de la pata de 50% se determinó mediante el método no paramétrico de Dixon (1980). Se aplicó una sonda inicial equivalente a 2,00 g y si la respuesta era negativa el estímulo se incrementó un incremento, por el contrario una respuesta positiva daba como resultado una disminución de un incremento. El estímulo se incrementó incrementalmente hasta que se obtenía una respuesta positiva, entonces se disminuyó hasta que se observaba un resultado negativo. Este método de “subida-bajada” se repitió hasta que se determinaban tres cambios en el comportamiento. El patrón de respuestas positivas y negativas se tabuló. El umbral de retirada de la pata de 50% se determina como $(10^{[X_f + kM]})/10.000$, donde X_f = el valor del último filamento de von Frey empleado, k = valor de Dixon para el patrón positivo/negativo y M = la diferencia media (log) entre estímulos. Solo se usaban animales nunca sometidos a tratamiento anteriormente con referencias de 11 a 15 g en el experimento. Se usaron quince gramos como el límite máximo. Cinco días después de someterse a cirugía para migraña a los animales, los umbrales de retirada se probaron de nuevo usando una habituación y un procedimiento de von Frey iguales, según se indica anteriormente. Los datos se convirtieron en % de “antialodinia” mediante la fórmula : % de actividad = $100 \times (\text{valor después de la migraña} - \text{valor de referencia}) / (15 \text{ g} - \text{valor de referencia})$. Solo se usaban en todos los estudios animales que no demostraban diferencia en su hipersensibilidad táctil en comparación con sus valores anteriores a la cirugía para la migraña.

Después de establecer los umbrales de retirada de la pata de referencia, animales individuales se retiraron de la cámara de prueba, la tapa de la cánula para la migraña se retiró y los animales recibieron una inyección bien de una mezcla de mediadores inflamatorios (histamina 1 mM, 5-HT [serotonina] 1mM, bradiquinina 1mM, PGF₂ 1mM) o vehículo en un volumen de 10 µl a través de la cánula para migraña a lo largo de un período de 5 a 10 segundos. El cóctel de mediadores inflamatorios (IM) se elaboraba recientemente el día de cada experimento. La tapa de la cánula para migraña se repuso, los animales individuales se pusieron boca arriba en su correspondiente cámara de prueba y los umbrales de retirada de la pata se midieron a intervalos de 1 hora a lo largo de un transcurso de tiempo de 6 horas. Los datos se convirtieron en % de “antialodinia” mediante la fórmula: % de actividad = $100 \times (\text{valor después de IM} - \text{valor de referencia antes de IM}) / (15 \text{ g} - \text{valor de referencia antes de IM})$.

Datos sobre compuestos de la invención seleccionados usando este modelo se muestran en la Figura 23. La aplicación de una sopa inflamatoria (IS) sobre la pata da como resultado una disminución en el umbral de retirada de la pata trasera al estimular con filamentos de von Frey. La administración de succinato de sumatriptano (1 mg/kg s.c.) 5 minutos antes de la adición de la sopa da como resultado la prevención del desarrollo de alodinia de la pata trasera según se mide dos horas después de la administración de la IS. De forma similar, el inhibidor de NOS no selectivo L-NMMA (10 mg/kg i.v.) o **42** y **97** (6 mg/kg i.v.) 10 minutos antes de la IS previene el desarrollo de alodinia de la pata trasera. Así, inhibidores de NOS no selectivos tales como L-NMMA, o inhibidores de nNOS más selectivos (p. ej. el compuesto **97**) o compuestos de nNOS/5HT_{1D/1B} mixtos (p. ej. el compuesto **42**) deben ser eficaces para el tratamiento de la migraña.

10 Ejemplo 62: Ensayos de Unión a Serotonina 5HT_{1D/1B}

Se realizaron ensayos de unión a 5-HT_{1D} (radioligando agonista) usando membranas caudadas bovinas de acuerdo con los métodos de Heuring y Peroutka (J. Neurosci 1987, 7: 894-903). Se realizaron ensayos de unión a 5-HT_{1B} (corteza cerebral de rata) (radioligando agonista) de acuerdo con el método de Hoyer et ál. (Eur. J. Pharmacol.1995, 118: 1-12). Con el propósito de analizar los resultados, la unión específica del ligando a los receptores se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica según se determina en presencia de un exceso de ligando no marcado. Los resultados se expresan como un porcentaje de la unión específica de control obtenida en presencia de los compuestos de prueba. Los valores de IC₅₀ (concentración que provoca la inhibición semimáxima de la unión específica de control) y los coeficientes de Hill (*nH*) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competición usando el ajuste de curvas de la ecuación de Hill y las constantes de inhibición (K_i) se calcularon a partir de la ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), donde L = concentración de radioligando en el ensayo y K_D = afinidad del radioligando para el receptor).

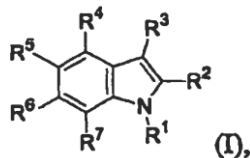
Otras realizaciones

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a lo que actualmente se considera que son los ejemplos preferidos, ha de entenderse que la invención no está limitada a los ejemplos divulgados. Por el contrario, la invención está destinada a cubrir diversas modificaciones y ajustes equivalentes incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Otras realizaciones están en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

5 R^1 es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^2 y R^3 es, independientemente, H, Hal, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo puenteado C_{2-9} opcionalmente sustituido, alc-heterociclilo puenteado C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} opcionalmente sustituido o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 y en el que dicho profármaco del compuesto de fórmula (1) es un éster fenílico, éster alifático (C_{8-24}), éster aciloximetílico, carbamato o un éster de aminoácido;

cada uno de R^4 y R^7 es, independientemente, H, F, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

15 R^5 es H, $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ o $R^{5B}NHC(S)NH(CH_2)_{r5}$, en donde $r5$ es un número entero de 0 a 2, R^{5A} es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, tioalc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, ariloilo opcionalmente sustituido o tioalc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido; R^{5B} es tioalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, tioalc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde tioalcoxi representa un grupo alquilo ligado al grupo molecular parental a través de un enlace sulfuro,

20 en donde tioalc-heterociclilo representa un grupo tioalcoxi sustituido con un grupo heterociclilo; y

25 R^6 es H o $R^{6A}C(NH)NH(CH_2)_{r6}$ o $R^{6B}NHC(S)NH(CH_2)_{r6}$, en donde $r6$ es un número entero de 0 a 2, R^{6A} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, tioalc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, ariloilo opcionalmente sustituido o tioalc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido; R^{6B} es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, tioalc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, ariloilo opcionalmente sustituido o tioalc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido,

en donde uno, pero no ambos, de R^5 y R^6 es H.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

R^1 es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 cada uno de R^2 y R^3 es, independientemente, H, Hal, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} opcionalmente sustituido o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R^4 y R^7 es, independientemente, H, F, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

40 R^5 es H o $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$, en donde $r5$ es un número entero de 0 a 2, R^{5A} es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, tioalc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido; y

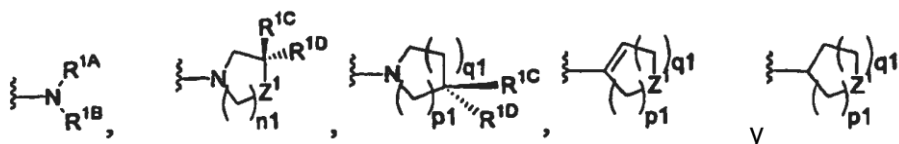
R^6 es H o $R^{6A}C(NH)NH(CH_2)_{r6}$, en donde $r6$ es un número entero de 0 a 2, R^{6A} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, tioalc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido o tioalc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido.

5 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^{5A} es tiometoxi, tioetoxi, tio-n-propilo, tio-i-propilo, tio-n-butilo, tio-i-butilo, tio-t-butilo, fenilo, bencilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-isoxazol, 3-isoxazol, 4-isoxazol, 2-isotiazol, 3-isotiazol y 4-isotiazol.

10 4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^{6A} es metilo, fluorometilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, tiometoxi, tioetoxi, tio-n-propilo, tio-i-propilo, tio-n-butilo, tio-i-butilo, tio-t-butilo, fenilo, bencilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-isoxazol, 3-isoxazol, 4-isoxazol, 2-isotiazol, 3-isotiazol y 4-isotiazol.

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que uno o más de R^1 , R^2 y R^3 no es H.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^1 es $(CH_2)_{m1}X^1$, en donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en:



15

en donde

cada uno de R^{1A} y R^{1B} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 cada uno de R^{1C} y R^{1D} es, independientemente, H, OH, CO_2R^{1E} o $NR^{1F}R^{1G}$, en donde cada uno de R^{1E} , R^{1F} y R^{1G} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{1C} y R^{1D} junto con el carbono al que están unidos son $C=O$;

25 Z^1 es NR^{1H} , $NC(O)R^{1H}$, $NC(O)OR^{1H}$, $NC(O)NHR^{1H}$, $NC(S)R^{1H}$, $NC(S)NHR^{1H}$, $NS(O)_2R^{1H}$, O, S, S(O) o S(O)₂, en donde R^{1H} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

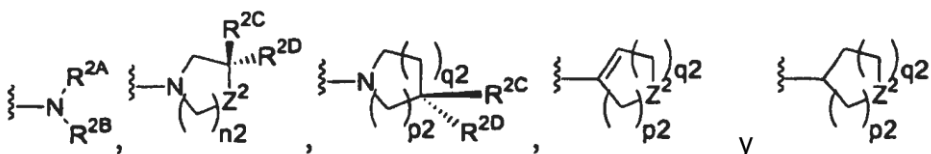
$m1$ es un número entero de 2 a 6;

$n1$ es un número entero de 1 a 4;

30 $p1$ es un número entero de 0 a 2; y

$q1$ es un número entero de 0 a 5.

7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^2 es $(CH_2)_{m2}X^2$, en donde X^2 se selecciona del grupo que consiste en:



35 en donde

cada uno de R^{2A} y R^{2B} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

- 5 cada uno de R^{2C} y R^{2D} es, independientemente, H, OH, CO_2R^{2E} o $NR^{2F}R^{2G}$, en donde cada uno de R^{2E} , R^{2F} y R^{2G} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{2C} y R^{2D} junto con el carbono al que están unidos son $C=O$;

- 10 Z^2 es NR^{2H} , $NC(O)R^{2H}$, $NC(O)OR^{2H}$, $NC(O)NHR^{2H}$, $NC(S)R^{2H}$, $NC(S)NHR^{2H}$, $NS(O)_2R^{2H}$, O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$, en donde R^{2H} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

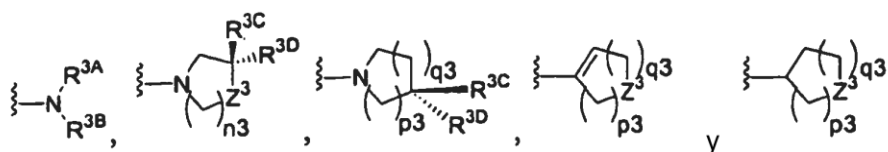
m2 es un número entero de 0 a 6;

n2 es un número entero de 1 a 4;

p2 es un número entero de 0 a 2; y

- 15 q2 es un número entero de 0 a 5.

8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^3 es $(CH_2)_{m3}X^3$, en donde X^3 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

- 20 cada uno de R^{3A} y R^{3B} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

- 25 cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO_2R^{3E} o $NR^{3F}R^{3G}$, en donde cada uno de R^{3E} , R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son $C=O$;

- 30 Z^3 es NR^{3H} , $NC(O)R^{3H}$, $NC(O)OR^{3H}$, $NC(O)NHR^{3H}$, $NC(S)R^{3H}$, $NC(S)NHR^{3H}$, $NS(O)_2R^{3H}$, O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$, en donde R^{3H} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

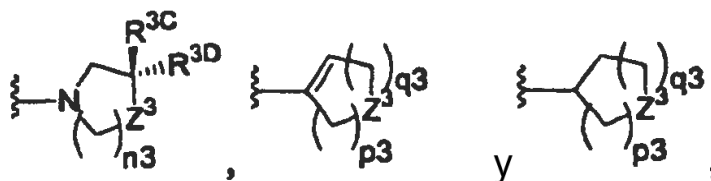
m3 es un número entero de 0 a 6;

n3 es un número entero de 1 a 4;

p3 es un número entero de 0 a 2; y

q3 es un número entero de 0 a 5.

- 35 9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^1 es $(CH_2)_{m3}X^1$ en donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

- 5 cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO_2R^{3E} o $\text{NR}^{3F}R^{3G}$, en donde cada uno de R^{3E} , R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son $\text{C}=\text{O}$;

Z^3 es $\text{NC}(\text{NH})R^{3H}$, en donde R^{3H} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -heterociclilo opcionalmente sustituido;

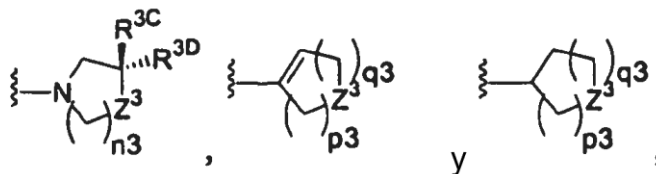
- 10 $m3$ es un número entero de 0 a 6;

$n3$ es un número entero de 1 a 4;

$p3$ es un número entero de 0 a 2; y

$q3$ es un número entero de 0 a 5.

- 15 10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^2 es $(\text{CH}_2)_{m3}X^2$, en donde X^2 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

- 20 cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO_2R^{3E} o $\text{NR}^{3F}R^{3G}$, en donde cada uno de R^{3E} , R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son $\text{C}=\text{O}$;

Z^3 es $\text{NC}(\text{NH})R^{3H}$, en donde R^{3H} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o $\text{alc}(\text{C}_{1-4})$ -heterociclilo opcionalmente sustituido;

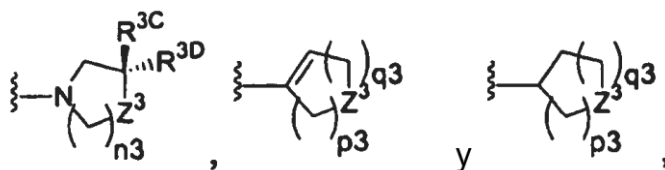
- 25 $m3$ es un número entero de 0 a 6;

$n3$ es un número entero de 1 a 4;

$p3$ es un número entero de 0 a 2; y

$q3$ es un número entero de 0 a 5.

- 30 11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^3 es $(\text{CH}_2)_{m3}X^3$, en donde X^3 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

cada uno de R^{3C} y R^{3D} es, independientemente, H, OH, CO_2R^{3E} o $NR^{3F}R^{3G}$, en donde cada uno de R^{3E} , R^{3F} y R^{3G} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^{3C} y R^{3D} junto con el carbono al que están unidos son $C=O$;

Z^3 es $NC(NH)R^{3H}$, en donde R^{3H} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alc(C_{1-4})-arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo C_{2-9} , o alc(C_{1-4})-heterociclilo opcionalmente sustituido;

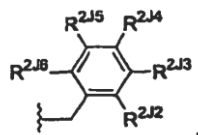
m_3 es un número entero de 0 a 6;

n_3 es un número entero de 1 a 4;

p_3 es un número entero de 0 a 2; y

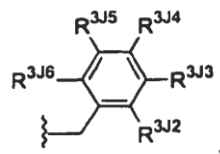
q_3 es un número entero de 0 a 5.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^2 es



en donde cada uno de R^{2J2} , R^{2J3} , R^{2J4} , R^{2J5} y R^{2J6} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ; OH; alcoxi C_{1-6} ; SH; tioalcoxi C_{1-6} ; Halo; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $NR^{2Ja}R^{2Jb}$, donde cada uno de R^{2Ja} y R^{2Jb} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $C(O)R^{2Jc}$, donde R^{2Jc} es H o alquilo C_{1-6} ; CO_2R^{2Jd} , donde R^{2Jd} es H o alquilo C_{1-6} ; tetrazolilo; $C(O)NR^{2Je}R^{2Jf}$, donde cada uno de R^{2Je} y R^{2Jf} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $OC(O)R^{2Jg}$, donde R^{2Jg} es alquilo C_{1-6} ; $NHC(O)R^{2Jh}$, donde R^{2Jh} es H o alquilo C_{1-6} ; SO_3H ; $S(O)_2NR^{2Ji}R^{2Jj}$, donde cada uno de R^{2Ji} y R^{2Jj} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $S(O)R^{2Jk}$, donde R^{2Jk} es alquilo C_{1-6} ; y $S(O)_2R^{2Jl}$, donde R^{2Jl} es alquilo C_{1-6} .

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^3 es

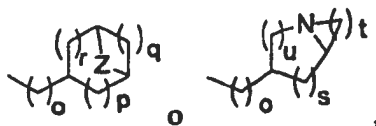


en donde uno de R^{3J2} , R^{3J3} , R^{3J4} , R^{3J5} y R^{3J6} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ; OH; alcoxi C_{1-6} ; SH; tioalcoxi C_{1-6} ; Halo; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCF_3 ; $NR^{3Ja}R^{3Jb}$, donde cada uno de R^{3Ja} y R^{3Jb} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $C(O)R^{3Jc}$, donde R^{3Jc} es H o alquilo C_{1-6} ; CO_2R^{3Jd} , donde R^{3Jd} es H o alquilo C_{1-6} ; tetrazolilo; $C(O)NR^{3Je}R^{3Jf}$, donde cada uno de R^{3Je} y R^{3Jf} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $OC(O)R^{3Jg}$, donde R^{3Jg} es alquilo C_{1-6} ; $NHC(O)R^{3Jh}$, donde R^{3Jh} es H o alquilo C_{1-6} ; SO_3H ; $S(O)_2NR^{3Ji}R^{3Jj}$, donde cada uno de R^{3Ji} y R^{3Jj} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; $S(O)R^{3Jk}$, donde R^{3Jk} es alquilo C_{1-6} ; y $S(O)_2R^{3Jl}$, donde R^{3Jl} es alquilo C_{1-6} .

14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 2-etil-1-(1H-indol-5-il)-isotiourea; N-(1H-indol-5-il)-tiofeno-2-carboxamidina; N-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-{1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-il}-tiofeno-2-carboxamidina; 1-[1-2-diaminoetilamino-etil]-1H-indol-6-il]-2-etil-isotiourea; N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-(1-fenetil-1H-indol-6-il)-tiofeno-2-carboxamidina; N-[3-(2-

dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-tiofeno-2-carboxamidina; N-(1-{2-[2-(4-bromo-fenil)-etilamino]-etil}-1H-indol-6-il)-tiofeno-2-carboxamidina; (+)-N-(1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-il)-tiofeno-2-carboxamidina; (-)-N-(1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-6-il)-tiofeno-2-carboxamidina; N-[1-(1-metil-azepan-4-il)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina y N-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]-tiofeno-2-carboxamidina.

- 5 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 o R^3 es



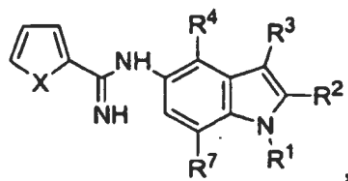
en donde Z es NR^x , R^x es metilo, o es un número entero de 0-3, p es un número entero de 1 a 2, q es un número entero de 0 a 2, r es un número entero de 0 a 1, s es un número entero de 1 a 3, u es un número entero de 0 a 1 y t es un número entero de 5 a 7, y en donde dicho sustituyente R^1 o R^3 incluye de 0 a 6 dobles enlaces carbono-carbono o 0 o 1 dobles enlaces carbono-nitrógeno.

10

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto inhibe selectivamente óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) sobre óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) u óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).

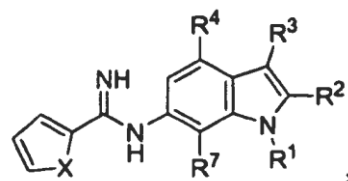
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto inhibe selectivamente nNOS tanto sobre eNOS como sobre iNOS.

- 15 18. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la fórmula:



en la que X es O o S.

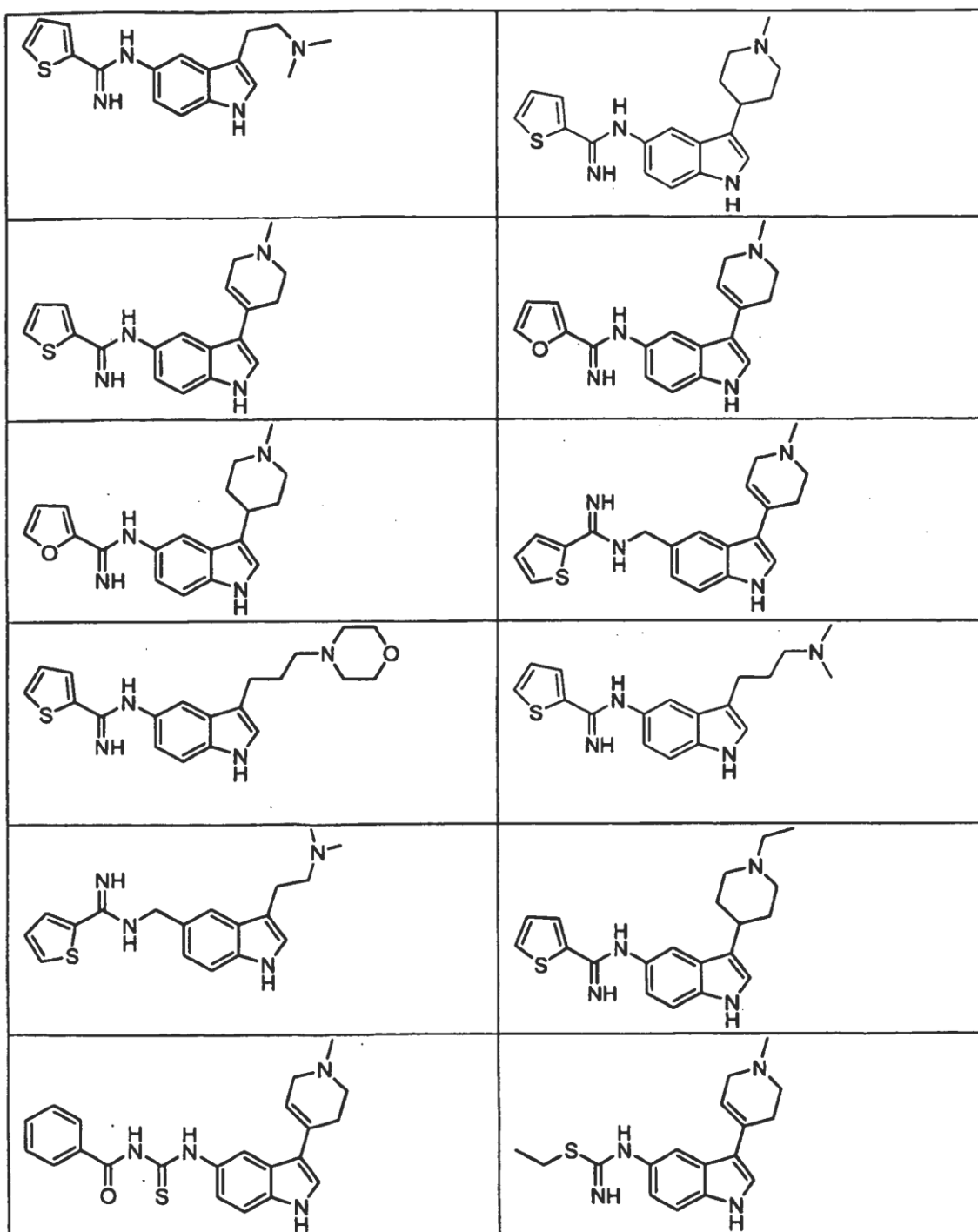
19. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la fórmula:

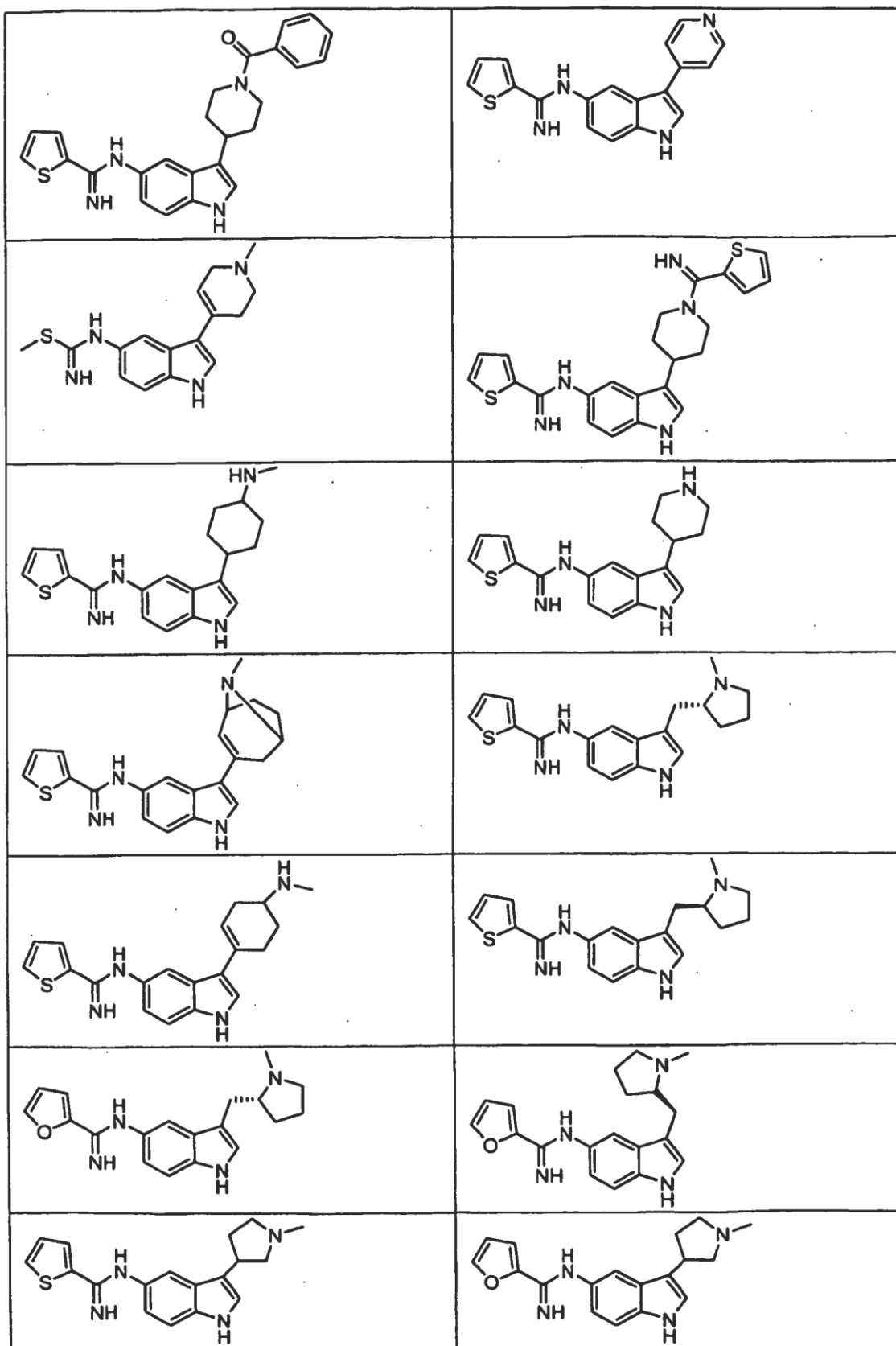


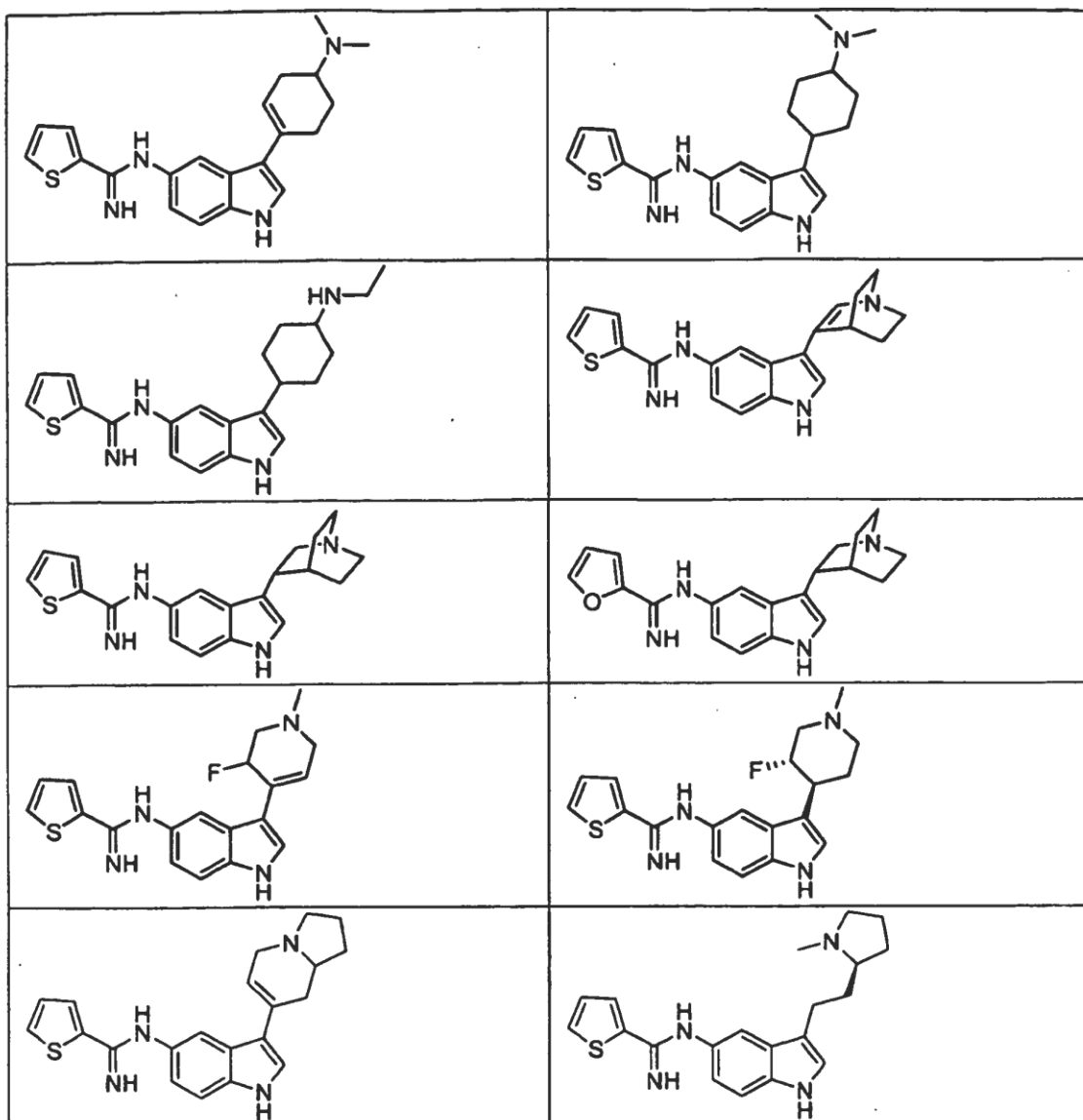
20

en la que X es O o S.

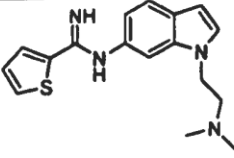
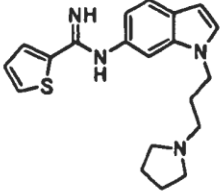
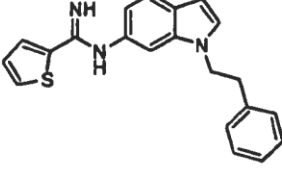
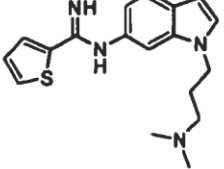
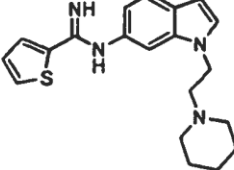
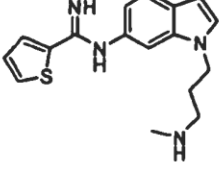
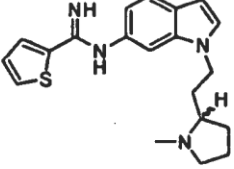
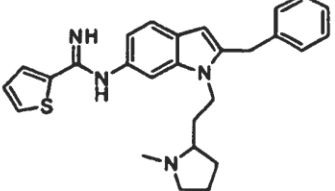
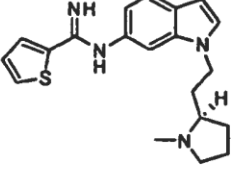
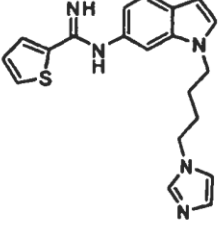
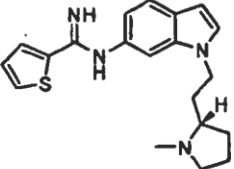
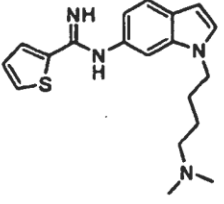
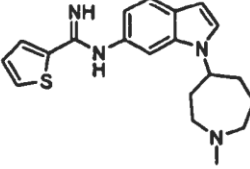
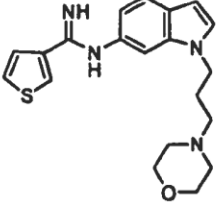
20. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

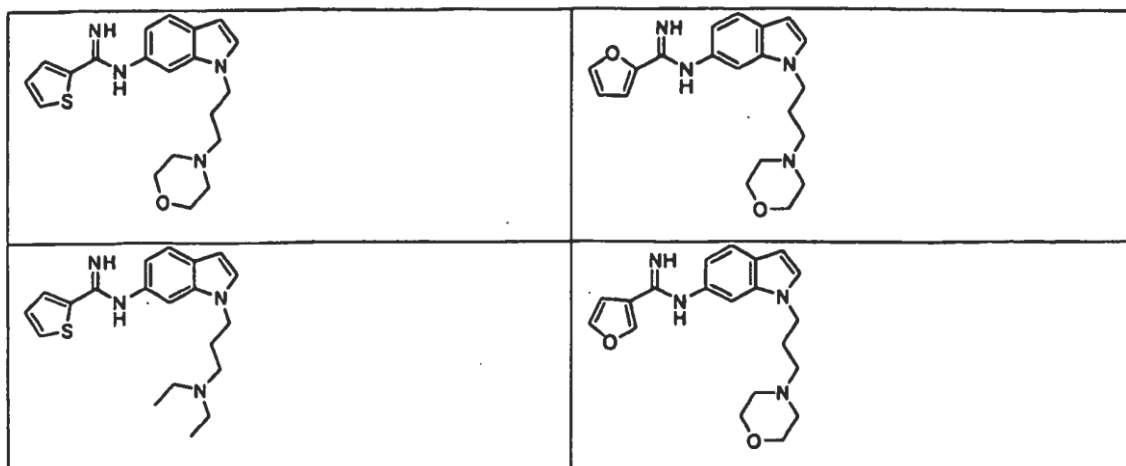






21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 23. Un medicamento que contiene una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar una afección en un mamífero, en particular un ser humano, provocada por la acción de óxido nítrico sintasa (NOS).

10 24. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicha afección es cefalea migrañosa (con o sin aura), cefalea de crónica de tipo tensional (CTTH), migraña con alodinia, dolor neuropático, dolor posterior a apoplejía, cefalea crónica, dolor crónico, lesión aguda de la médula espinal, neuropatía diabética, neuralgia trigeminal, nefropatía diabética, una enfermedad inflamatoria, apoplejía, lesión por reperusión, trauma de cabeza, choque cardiogénico, daño neurológico asociado a CABG, HCA, demencia asociada al sida, neurotoxicidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ALS, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, neurotoxicidad inducida por metanfetamina, adicción a drogas, tolerancia, dependencia, hiperalgesia o abstinencia inducidas por morfina/opiáceos, tolerancia, dependencia o abstinencia a etanol, epilepsia, ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, o psicosis, en particular en el que dicha afección es apoplejía, lesión por reperusión, neurodegeneración, trauma de cabeza, daño neurológico asociado a CABG, cefalea migrañosa (con o sin aura), migraña con alodinia, cefalea crónica de tipo tensional, dolor neuropático, dolor posterior a apoplejía, hiperalgesia inducida por opiáceos, o dolor crónico

25. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicho compuesto es un indol sustituido en 3,5 y dicha afección es migraña o cefalea crónica de tipo tensional.

20 26. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un opiáceo, en particular cuando dicho opiáceo es alfentanilo, butorfanol, buprenorfina, dextromoramide, dezocina, dextropropoxifeno, codeína, dihidrocodeína, difenoxilato, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, ketobemidona, loperamida, levorfanol, levometadona, meperidina, meptazinol, metadona, morfina, 6-glucurónido de morfina, nalbufina, naloxona, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, piritramida, propoxifeno, remifentanilo, sulfentanilo, tilidina o tramadol.

27. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un antidepresivo.

28. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que dicho antidepresivo es

30 (a) un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo es citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina;

35 (b) un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de norepinefrina es amitriptilina, desmetilamitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, óxido de imipramina, trimipramina; adinazolam, óxido de amitriptilina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, amineptina, butriptilina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepin, fluacizina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, norclolipramina, noxiptilina, opipramol, perlapina, pizotilina, propizetina, quinupramina, reboxetina o tianeptina;

- (c) un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina/norepinefrina selectivo, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de noradrenalina/norepinefrina selectivo es atomoxetina, bupropiona, reboxetina o tomoxetina;
- 5 (d) un inhibidor de la reabsorción de serotonina/norepinefrina doble, en particular cuando dicho inhibidor de la reabsorción de serotonina/norepinefrina doble es duloxetina, milnaciprano, mirtazapina, nefazodona o venlafaxina;
- (e) un inhibidor de monoamina oxidasa, en particular cuando dicho inhibidor de monoamina oxidasa es amiflamina, iproniazida, isocarboxazida, M-3-PPC (Draxis), moclobemida, pargilina, fenelzina, tranilcipromina o vanoxerina;
- 10 (f) un inhibidor de monoamina oxidasa reversible tipo A, en particular cuando dicho inhibidor de monoamina oxidasa reversible tipo A es bazineprina, befloxatona, brofaromina, cimoxatona o clorgilina;
- (g) un triciclo, en particular cuando dicho triciclo es amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina o trimipramina;
- 15 (h) adinazolam, alaproclato, amineptina, combinación de amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinilo, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotraceno, idazoxano, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprotilina, litio, litoxetina; lofepramina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprano, minaprina, mirtazapina, montirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflozano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiffucarbina, trazodona, tofenacina, tofisopam, tolloxatona, tomoxetina, veraliprida, viloxazina, vicualina, zimelidina u orzometrapina.
- 20 29. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un antiepiléptico, en particular cuando dicho antiepiléptico es carbamazepina, flupirtina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, feniloína, retigabina, topiramato o valproato.
- 25 30. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), en particular cuando dicho NSAID es acemetacina, aspirina, celecoxib, deracoxib, diclofenac, diflunisal, etenzamida, etofenamato, etoricoxib, fenoprofeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, lonazolac, lornoxicam, ibuprofeno, indometacina, isoxicam, kebusona, ketoprofeno, ketorolac, naproxeno, nabumetona, ácido niflúmico, sulindac, tolmetina, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, parecoxib, fenidina, fenilbutazona, piroxicam, propacetamol, propifenazona, rofecoxib, salicilamida, suprofen, ácido tiaprofénico, tenoxicam, valdecocib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona o 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona.
- 30 31. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un antiarrítmico, un antagonista de GABA-B o un agonista de receptores alfa-2-adrenérgicos.
- 35 32. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un agonista de serotonina 5HT_{1B/1D}, en particular cuando dicho agonista de serotonina 5HT_{1B/1D} es eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano o zolmitriptano.
- 40 33. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un antagonista de N-metil-D-aspartato, en particular cuando dicho antagonista de N-metil-D-aspartato es amantadina; aptiganel; besonprodilo; budipina; conantoquina G; delucemina; dexamabinol; dextrometorfano; dextropropoxifeno; felbamato; fluorofelbamato; gaciclidina; glicina; ipenoxazona; kaitocefalina; ketamina; ketobemidona; lanicemina; licostinel; midafotel; memantina; D-metadona; D-morfina; milnaciprano; neramexano; orfenadrina; remacemida; sulfazocina; FPL-12.495 (metabolito de racemida); topiramato; ácido (αR)-α-amino-5-cloro-1-(fosfonometil)-1H-benzimidazol-2-propanoico; ácido 1-aminociclopentanocarboxílico; ácido [5-(aminometil)-2-[[[(5S)-9-cloro-2,3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-1H,5H-pirido[1,2,3-de]quinoxalin-5-il]acetil]amino]fenoxi]-acético; ácido α-amino-2-(2-fosfonoetil)-ciclohexanopropanoico; ácido α-amino-4-(fosfonometil)-bencenoacético; ácido (3E)-2-amino-4-(fosfonometil)-3-heptenoico; ácido 3-[(1E)-2-carboxi-2-feniletetil]-4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico; sal de 5-óxido de 8-cloro-2,3-dihidropiridazino[4,5-b]quinolin-1,4-diona con 2-hidroxi-N,N,N-trimetil-etanaminio; N'-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-(metiltio)fenil]-guanidina; N'-[2-cloro-5-(metiltio)fenil]-N-metil-N-[3-[(R)-metilsulfonil]fenil]-guanidina; ácido 6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-9-metil-2,3-dioxo-1H-indeno[1,2-b]pirazin-9-acético; ácido 7-clorotioquinurénico; ácido
- 45 50

(3*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-decahidro-6-(fosfonometil)-3-isoquinolincarboxílico; (-)-6,7-dicloro-1,4-dihidro-5-[3-(metoximetil)-5-(3-piridinil)-4-*H*-1,2,4-triazol-4-il]-2,3-quinoxalinadiona; ácido 4,6-dicloro-3-[(*E*)-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)metil]-1*H*-indol-2-carboxílico; ácido (2*R*,4*S*)-rel-5,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-[[[(fenilamino)carbonil]amino]-2-quinolincarboxílico; (3*R*,4*S*)-rel-3,4-dihidro-3-[4-hidroxi-4-(fenilmetil)-1-piperidinil]-2*H*-1-benzopiran-4,7-diol; 2-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)amino]-acetamida; 1,4-dihidro-6-metil-5-[(metilamino)metil]-7-nitro-2,3-quinoxalinadiona; ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5,2,0]non-1(7)-en-2-il)etil]-fosfónico; (2*R*,6*S*)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-3-[(2*S*)-2-metoxipropil]-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocin-9-ol; ácido 2-hidroxi-5-[[[pentafluorofenil]metil]amino]-benzoico; 1-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-4-[(4-metilfenil)metil]-4-piperidinol; 1-[4-(1*H*-imidazol-4-il)-3-butilil]-4-(fenilmetil)-piperidina; 2-metil-6-(feniletinil)-piridina; 3-(fosfonometil)-*L*-fenilalanina o 3,6,7-tetrahidro-2,3-dioxo-*N*-fenil-1*H*,5*H*-pirido[1,2,3-*de*]quinoxaline-5-acetamida.

34. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un antagonista de colecistoquinina B o un antagonista de sustancia P.

35. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un compuesto antiinflamatorio, en particular cuando dicho compuesto antiinflamatorio es aspirina, celecoxib, cortisona, deracoxib, diflunisal, etoricoxib, fenoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, prednisolona, sulindac, tolmetina, piroxicam, ácido mefenámico, meloxicam, fenilbutazona, rofecoxib, suprofeno, valdecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencenosulfonamida, *N*-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metanosulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2*H*)-piridazinona o 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona.

36. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho medicamento comprende además un antagonista de canales del calcio tipo L sensible a DHP, un antagonista de canales del calcio tipo N sensible a omega-conotoxina, un antagonista de canales del calcio tipo P/Q, un antagonista de adenosina quinasa, un agonista de receptor A₁ de adenosina, un antagonista de receptor A_{2a} de adenosina, un agonista de receptor A₃ de adenosina, un inhibidor de adenosina desaminasa, un inhibidor del transporte de nucleósido de adenosina, un agonista del receptor VR1 de vainilloide, un agonista de CB1/CB2 de cannabinoide, un antagonista del receptor de AMPA, un antagonista del receptor de cainato, un bloqueador de canales del sodio, un agonista del receptor de acetilcolina nicotínico, un agente de apertura de canales de potasio K_{ATP}, un agente de apertura de canales de potasio K_{v1.4}, un agente de apertura de canales de potasio activado por Ca²⁺, un agente de apertura de canales de potasio SK, un agente de apertura de canales de potasio BK, un agente de apertura de canales de potasio IK, un agente de apertura de canales de potasio KCNQ2/3, un antagonista de M3 muscarínico, un antagonista de M1 muscarínico, un agonista/antagonista parcial de M2/M3 muscarínico o un antioxidante.

FIGURA 1

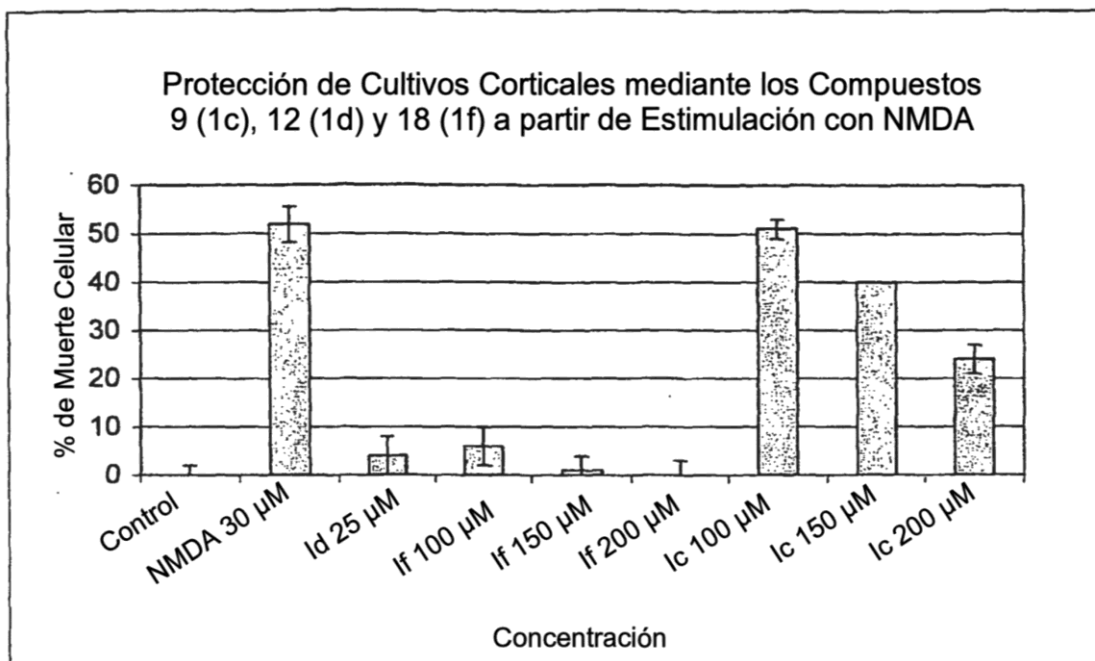
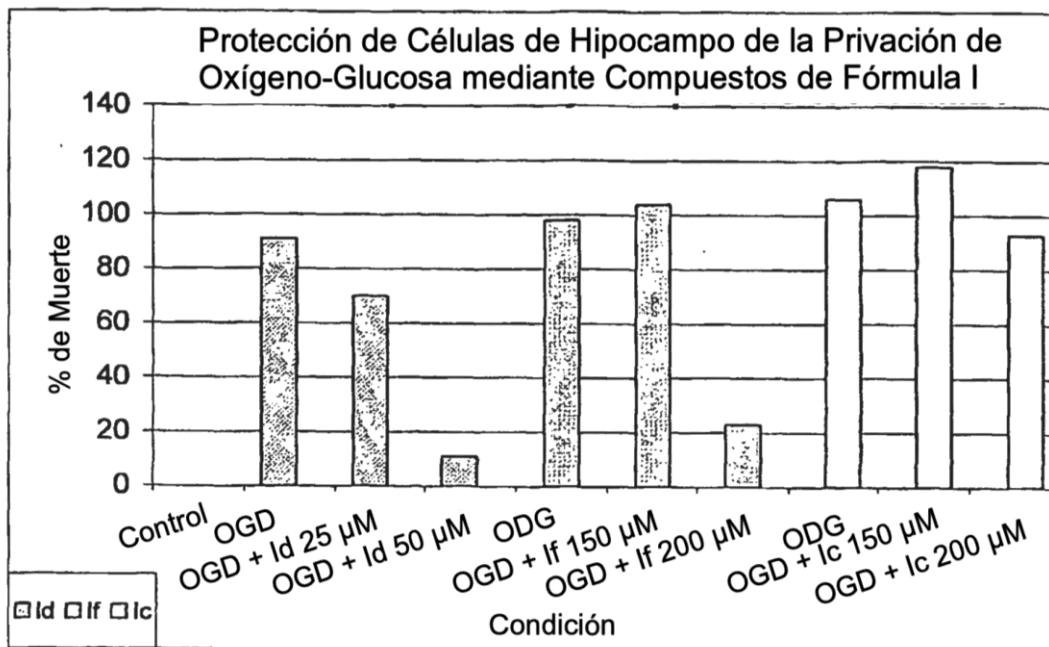


FIGURA 2



(el compuesto Ic es el compuesto **9**; el compuesto Id es el compuesto **12** y

el compuesto If es el compuesto **18**)

FIGURA 3

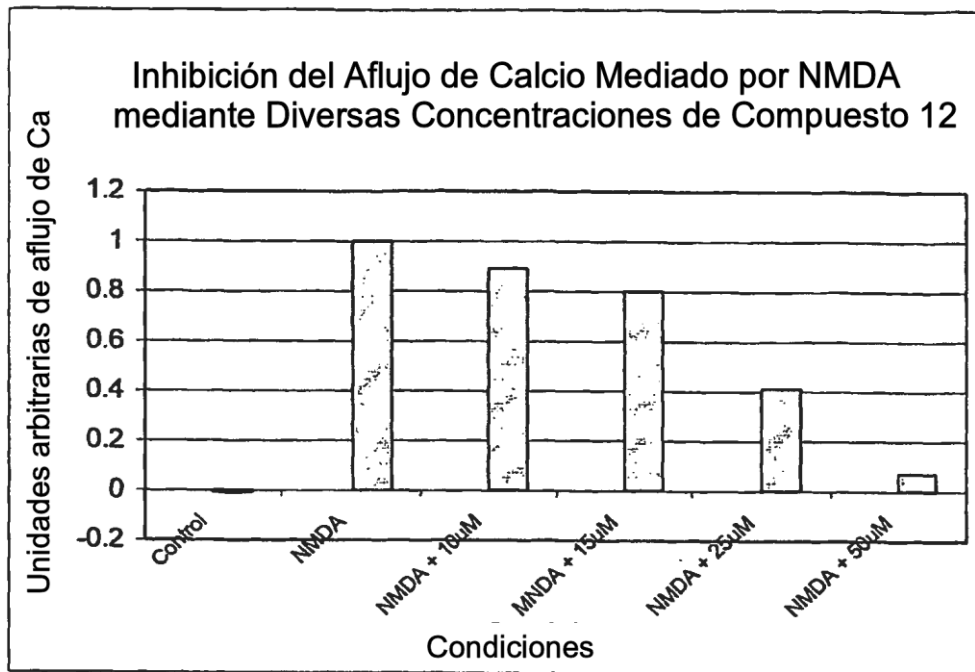
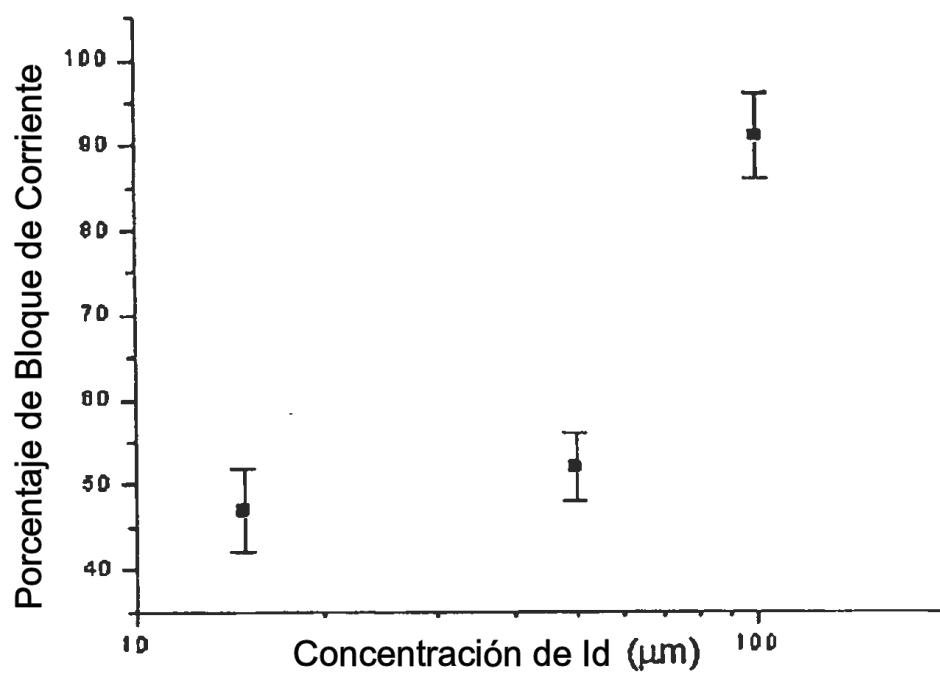
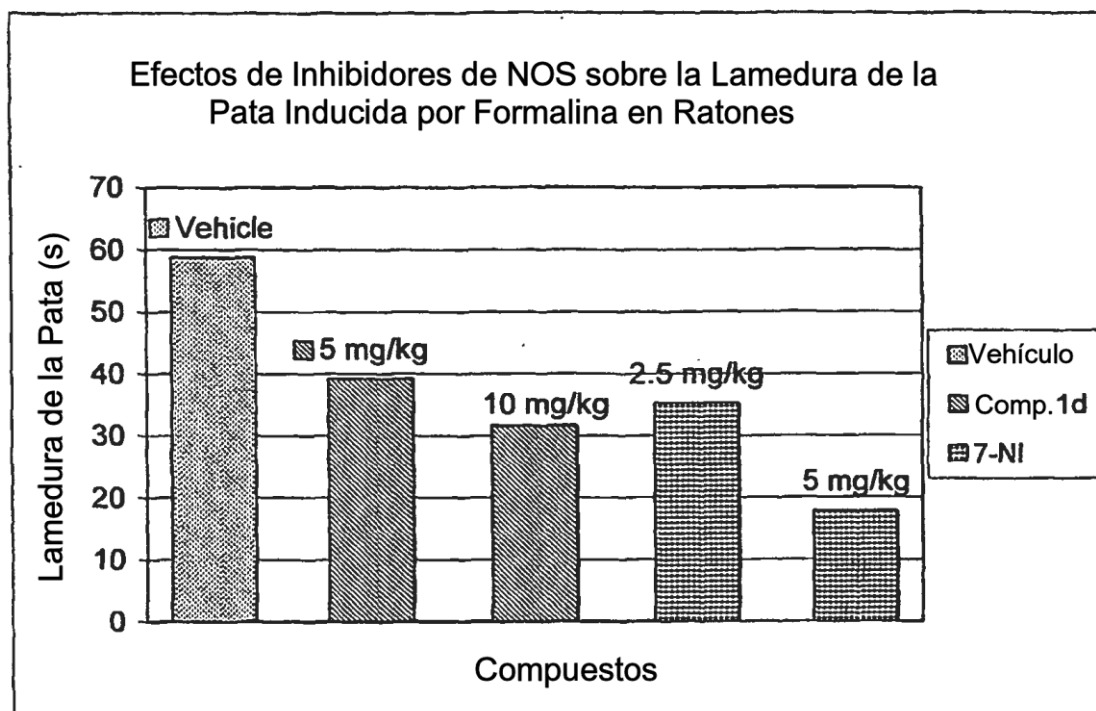


FIGURA 4



(el compuesto Id es el compuesto 12)

FIGURA 5



(el compuesto 1d es el compuesto 12)

FIGURA 6

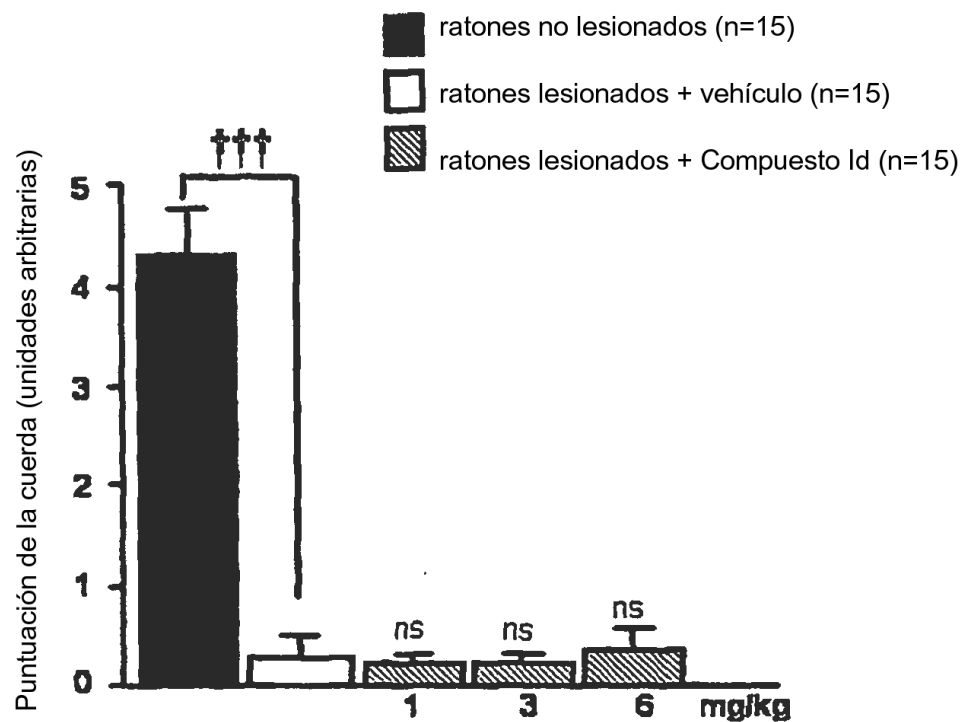


Figura 6: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de la cuerda evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 ††† P < 0,001 frente a ratones no lesionados
 ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Puntuación de la cuerda: media ± e.e.m. (unidades arbitrarias)
ratones no lesionados	15	4,3±0,4
ratones lesionados + vehículo	15	0,3±0,2
ratones lesionados + Compuesto Id 1 mg/kg	15	0,2±0,1 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 3 mg/kg	15	0,2±0,1 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 6 mg/kg	15	0,3±0,3 ns

Tabla III: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de la cuerda evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 ††† P < 0,001 frente a ratones no lesionados
 ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

FIGURA 7

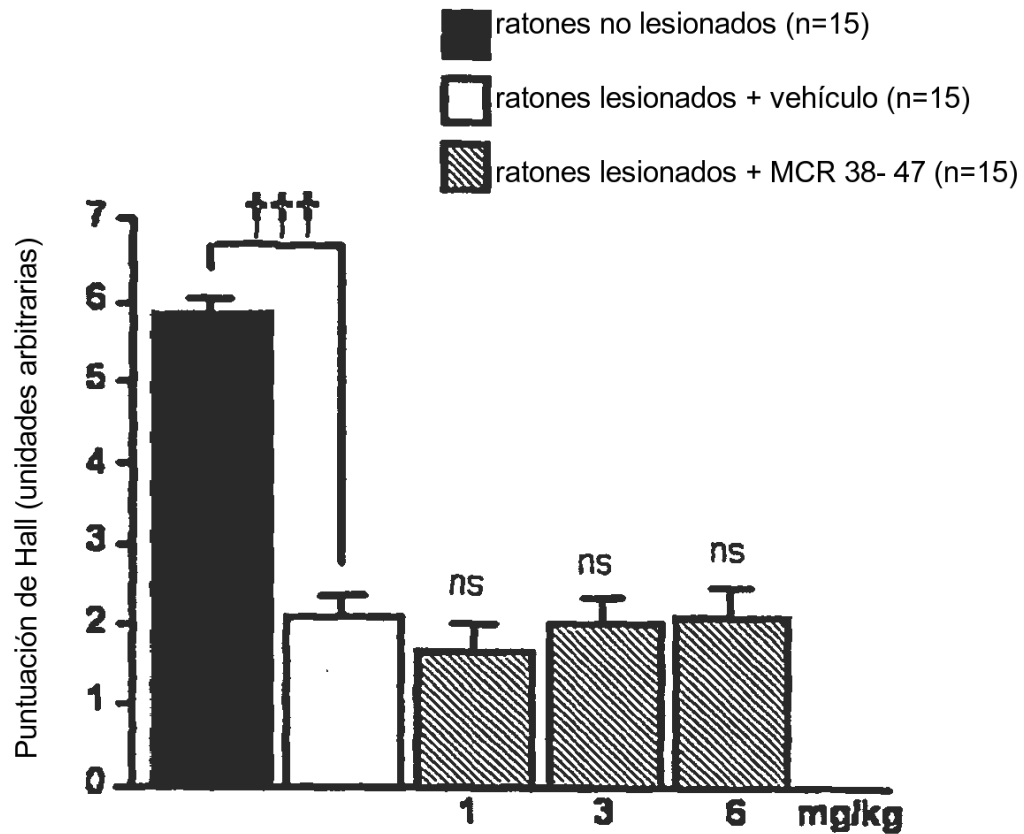


Figura 7: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de Hall evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 ††† P < 0,001 frente a ratones no lesionados
 ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Puntuación de Hall: media ± e.e.m. (unidades arbitrarias)
ratones no lesionados	15	5,8±0,2
ratones lesionados + vehículo	15	2,1±3,2
ratones lesionados + Compuesto Id (1 mg/kg)	15	1,7±0,4 ns
ratones lesionados + Compuesto Id (3 mg/kg)	15	2,0±0,3 ns
ratones lesionados + Compuesto Id (6 mg/kg)	15	2,1±0,4 ns

Tabla IV: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de Hall evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 ††† P < 0,001 frente a ratones no lesionados
 ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

FIGURA 8

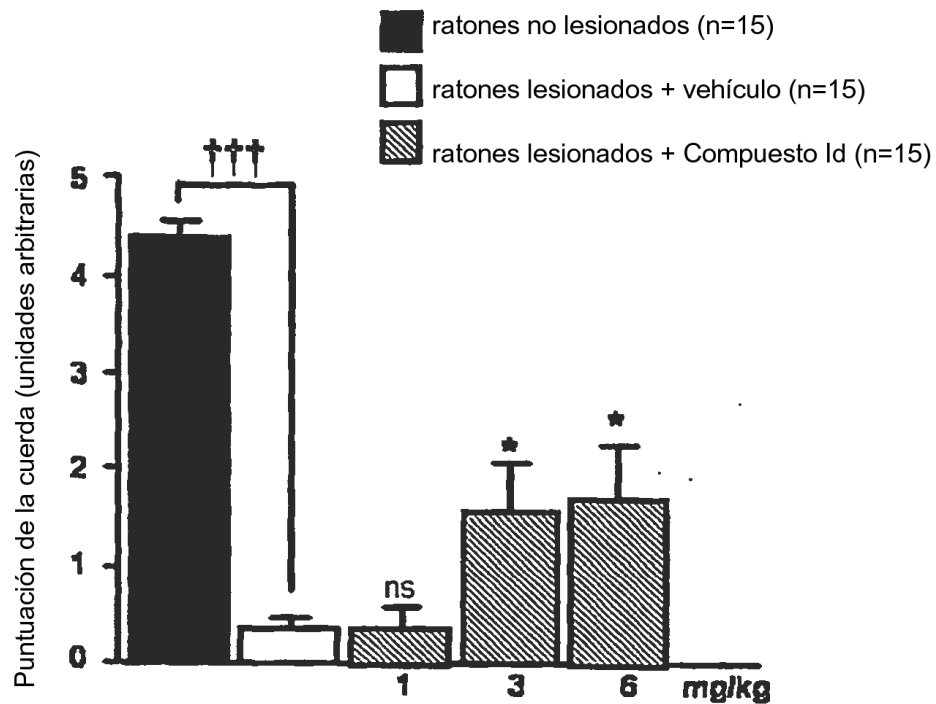


Figura 8: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de la cuerda evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 ††† P < 0,001 frente a ratones no lesionados

*P < 0,05 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Puntuación de la cuerda: media ± e.e.m. (unidades arbitrarias)
ratones no lesionados	15	4,5±0,2
ratones lesionados + vehículo	15	0,3±0,1 †††
ratones lesionados + Compuesto Id (1 mg/kg)	15	0,3±0,2 ns
ratones lesionados + Compuesto Id (3 mg/kg)	15	1,6±0,5 *
ratones lesionados + Compuesto Id (6 mg/kg)	15	1,7±0,6 *

Tabla V: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de la cuerda evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 ††† P < 0,001 frente a ratones no lesionados

*P < 0,05 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

FIGURA 9

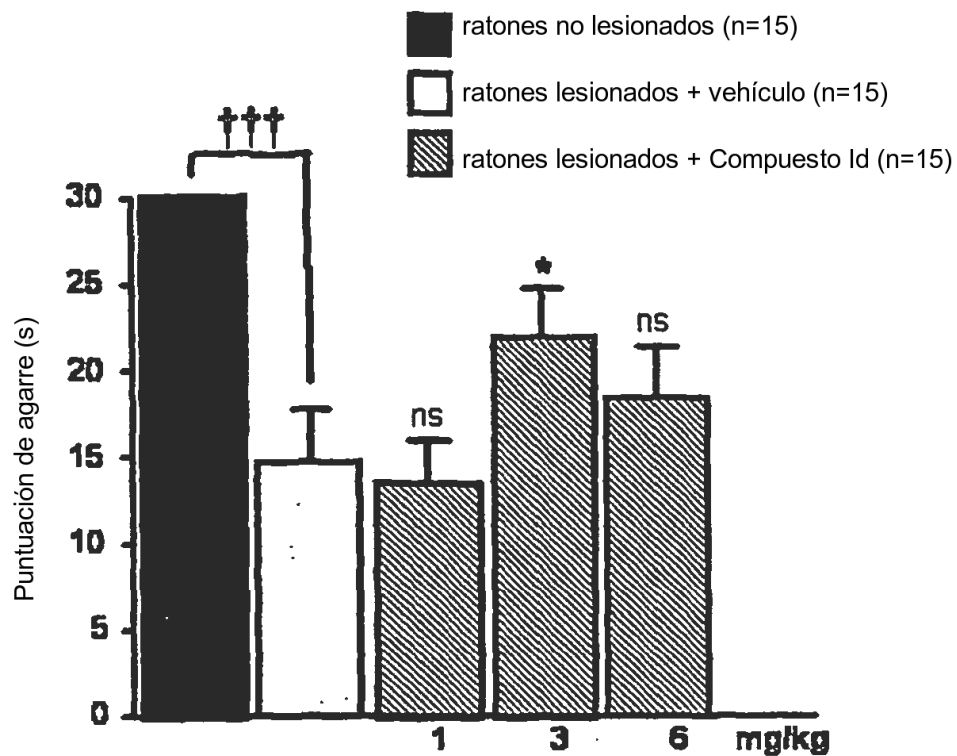


Figura 9: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de agarre evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 *** P < 0,001 frente a ratones no lesionados

*P < 0,05 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Puntuación de agarre: media ± e.e.m. (s)
ratones no lesionados	15	30,0±0,0
ratones lesionados + vehículo	15	14,6±3,2 †††
ratones lesionados + Compuesto Id 1 mg/kg	15	13,4±2,6 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 3 mg/kg	15	21,9±2,9 *
ratones lesionados + Compuesto Id 6 mg/kg	15	18,4±3,0 ns

Tabla VI: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de agarre evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 ††† P < 0,001 frente a ratones no lesionados

*P < 0,05 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

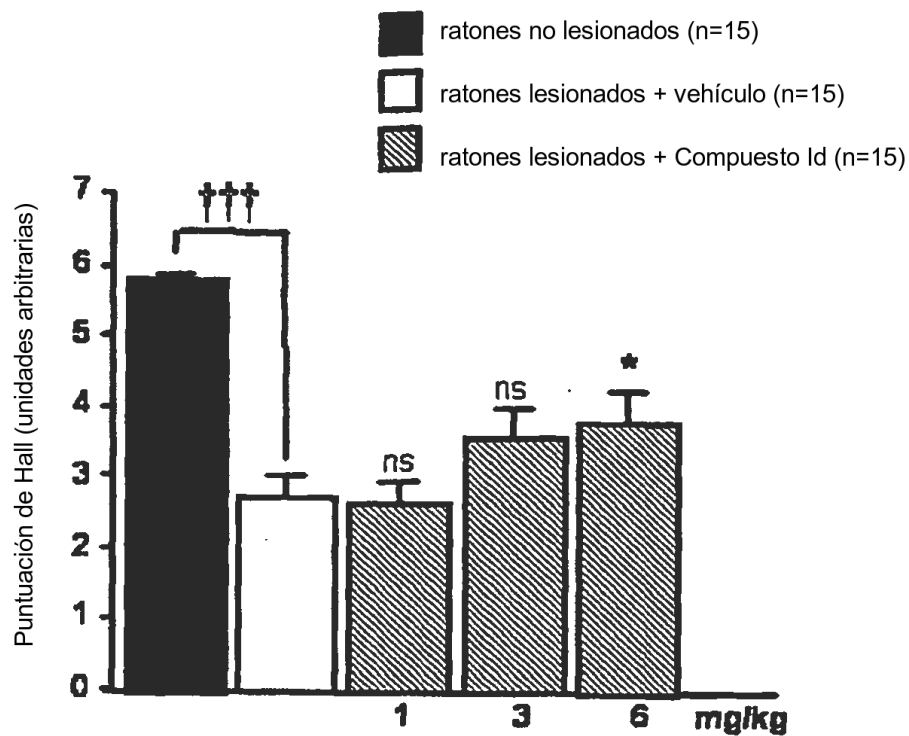
FIGURA 10

Figura 10: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de Hall evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión

††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados

* $P < 0,05$ frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Puntuación de Hall: media \pm e.e.m. (unidades arbitrarias)
ratones no lesionados	15	5,8 \pm 0,1
ratones lesionados + vehículo	15	2,7 \pm 0,3 †††
ratones lesionados + Compuesto Id 1 mg/kg	15	2,7 \pm 0,4 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 3 mg/kg	15	3,6 \pm 0,4 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 6 mg/kg	15	3,8 \pm 0,1 *

Tabla VII: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la puntuación de Hall evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión

††† $P < 0,001$ frente a ratones no lesionados

* $P < 0,05$ frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

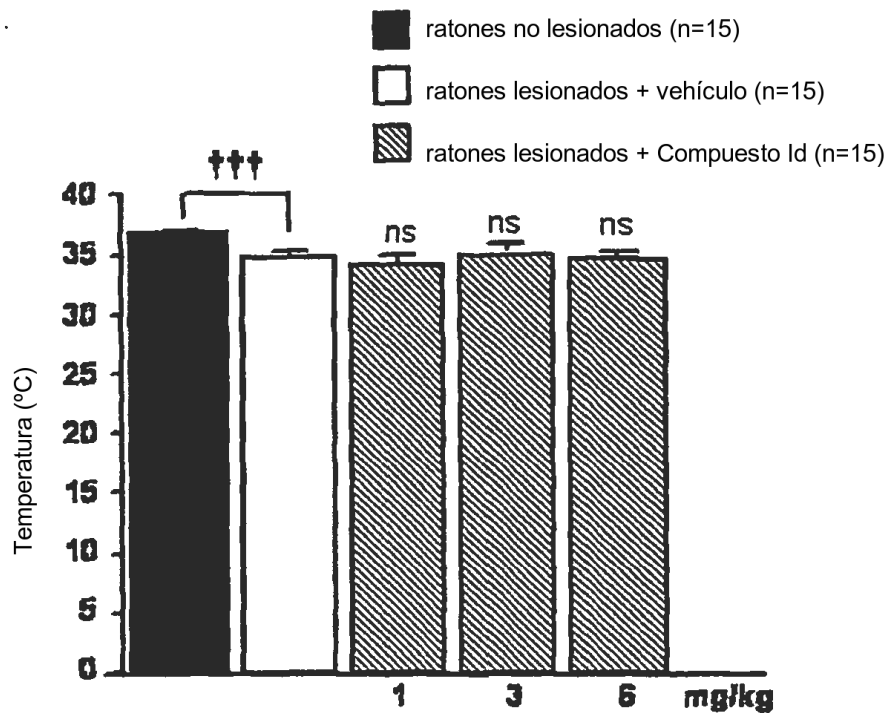
FIGURA 11

Figura 11: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la temperatura corporal evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 *** P < 0,001 frente a ratones no lesionados
 ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Temperatura corporal: media ± e.e.m. (°C)
ratones no lesionados	15	36,9±0,08
ratones lesionados + vehículo	15	35,0±0,29 ***
ratones lesionados + Compuesto Id 1 mg/kg	15	34,4±0,37 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 3 mg/kg	15	35,3±0,42 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 6 mg/kg	15	34,8±0,34 ns

Tabla VIII: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la temperatura corporal evaluada 1 hora después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión
 *** P < 0,001 frente a ratones no lesionados
 ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

FIGURA 12

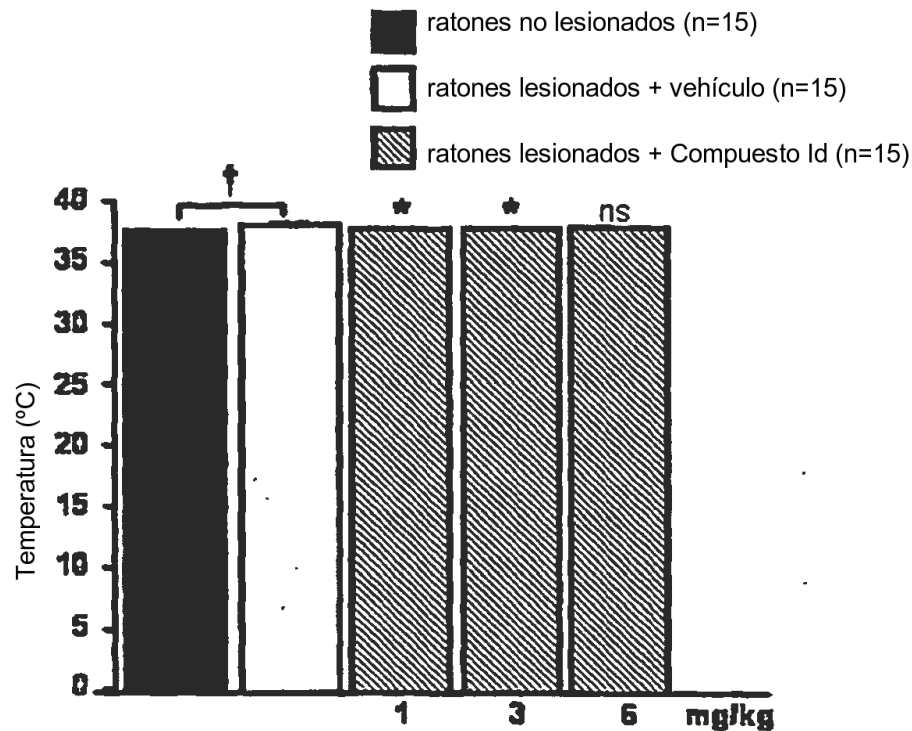


Figura 12: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la temperatura corporal evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión

† P < 0,05 frente a ratones no lesionados

*P < 0,05 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Temperatura corporal: media ± e.e.m. (°C)
ratones no lesionados	15	36,6±0,11
ratones lesionados + vehículo	15	37,1±0,14 †
ratones lesionados + Compuesto Id 1 mg/kg	15	36,7±0,14 *
ratones lesionados + Compuesto Id 3 mg/kg	15	36,7±0,17 *
ratones lesionados + Compuesto Id 6 mg/kg	15	36,8±0,12 ns

Tabla IX: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la temperatura corporal evaluada 4 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión

† P < 0,05 frente a ratones no lesionados

*P < 0,05 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

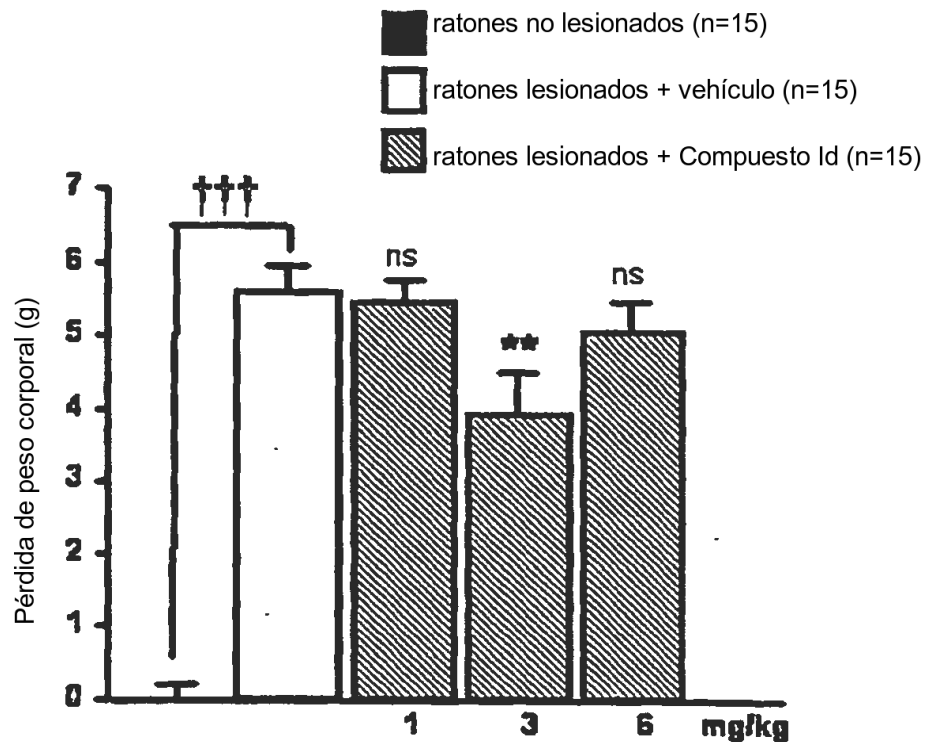
FIGURA 13

Figura 13: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la pérdida de peso evaluada 24 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión

† † † P < 0,001 frente a ratones no lesionados

**P < 0,01 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

	n	Pérdida de peso corporal: media ± e.e.m. (g)
ratones no lesionados	15	0,0±0,2
ratones lesionados + vehículo	15	5,6±0,3 †††
ratones lesionados + Compuesto Id 1 mg/kg	15	5,5±0,3 ns
ratones lesionados + Compuesto Id 3 mg/kg	15	3,9±0,6 **
ratones lesionados + Compuesto Id 6 mg/kg	15	5,0±0,5 ns

Tabla X: Efecto relacionado con la dosis del comp. Id sobre la pérdida de peso evaluada 24 horas después de una lesión cerebral traumática en ratones. El comp. Id o el vehículo se aportó s.c. 5 min. después de la lesión

† † † P < 0,001 frente a ratones no lesionados

**P < 0,01 frente a ratones lesionados tratados con vehículo

ns: no significativo frente a ratones lesionados tratados con vehículo

(el compuesto Id es el compuesto 12)

FIGURA 14

Efecto del Compuesto 12 sobre la Amplitud de los Picos Poblacionales en Células CA1

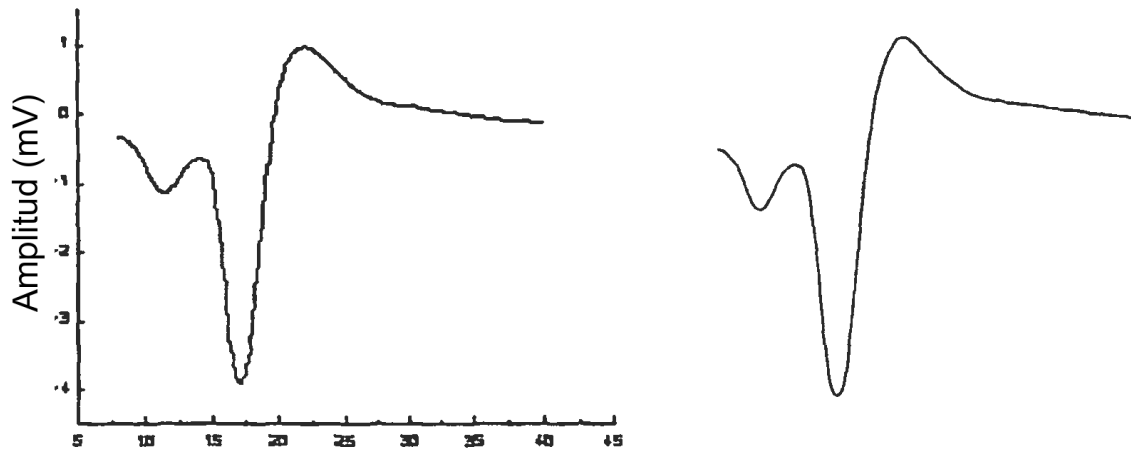


Figura 14: a) A la izquierda se muestra el pico poblacional en células de hipocampo CA1 normales provocado por la estimulación de los colaterales de Schaffer con pulsos de 2 milisegundos. b) La aplicación del compuesto 12 (derecha) no modifica los potenciales de campo provocados normales en células CA1 normales.

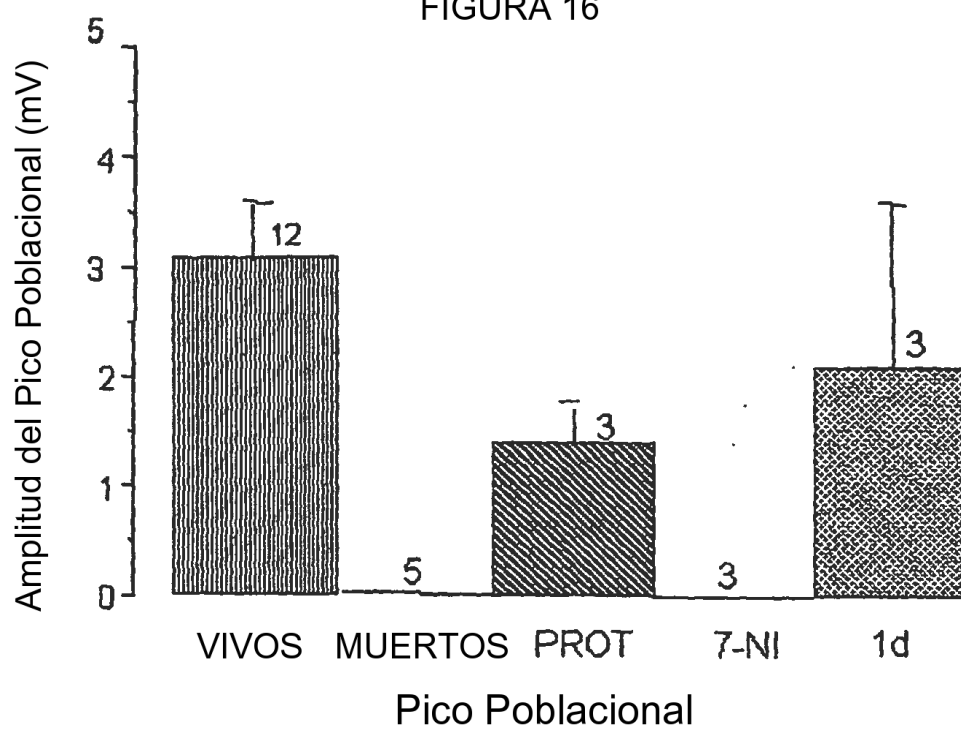
FIGURA 15

Efecto del Compuesto 12 sobre la Amplitud de los Picos Poblacionales en Células CA1 después de la Estimulación mediante ODG

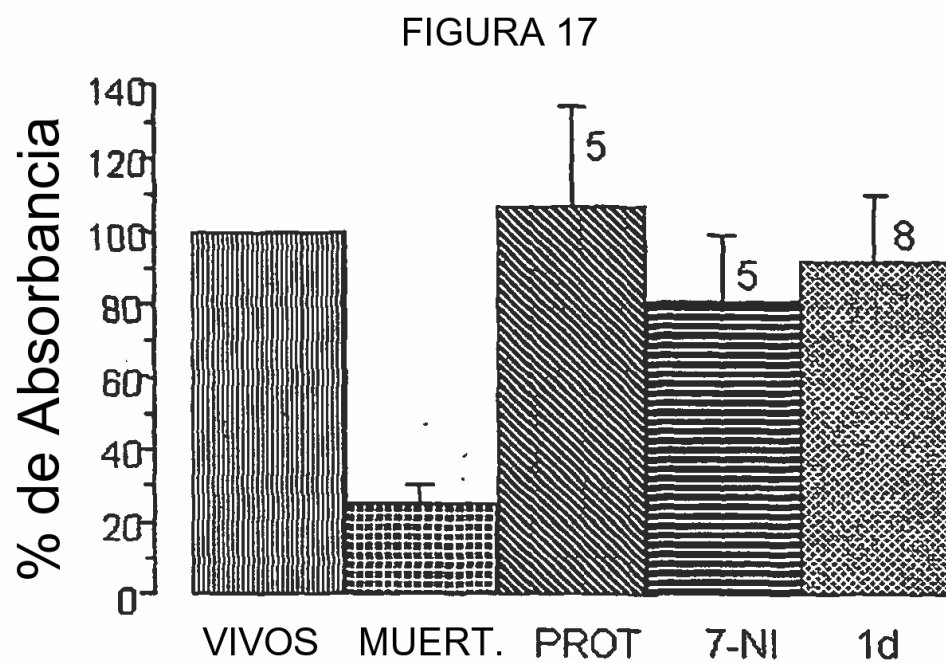


Figura 15: Izquierda; PS en células de control. b) Centro; PS después de ODG de 10 min (control muertos). c) Derecha; PS en células ODG protegidas (control vivos) mediante Ca^{2+} 0,3 mM.

FIGURA 16



(el compuesto 1d es el compuesto 12)



Tinción con TCC

(el compuesto 1d es el compuesto 12)

FIGURA 18

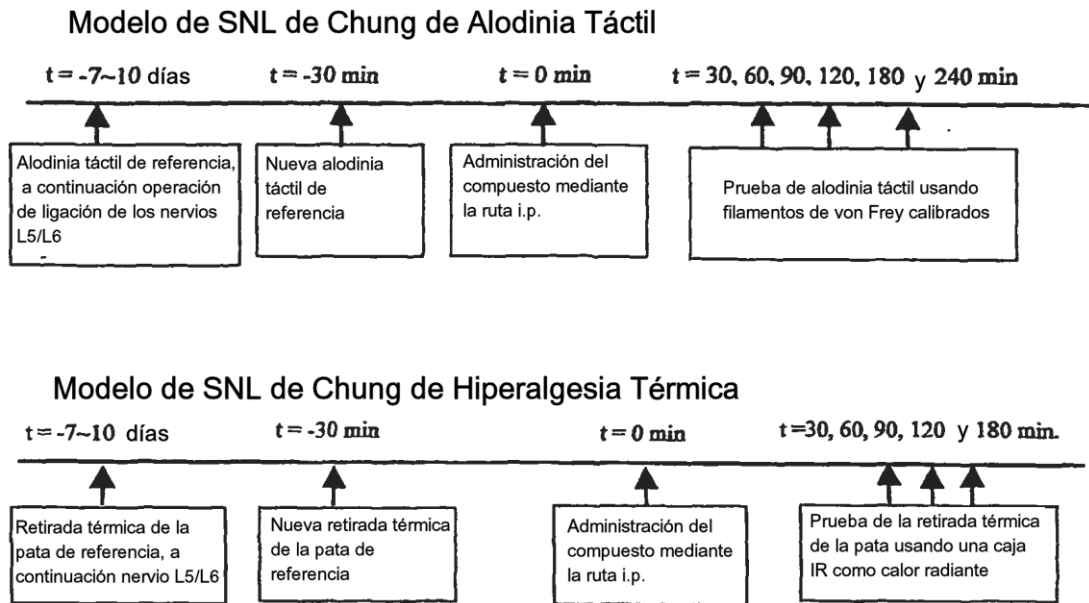
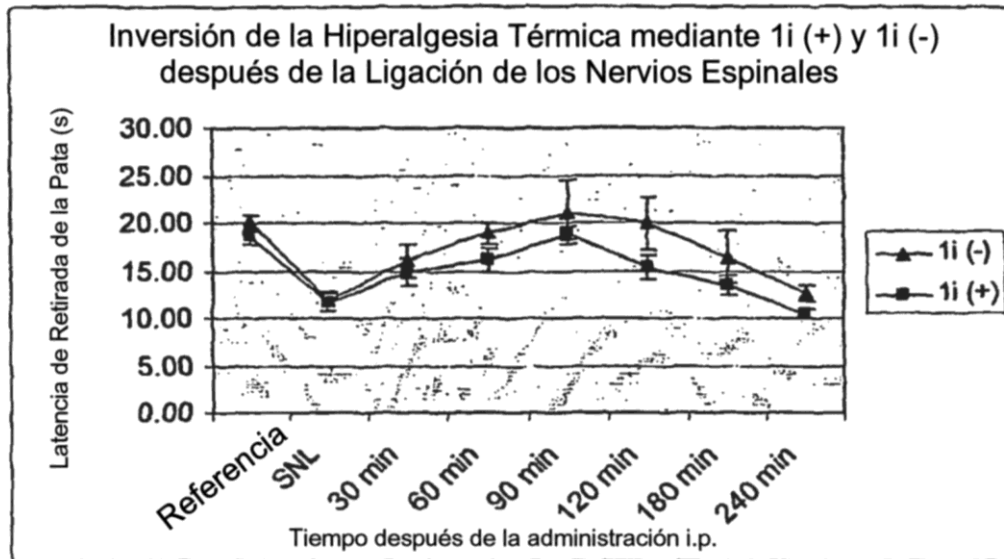
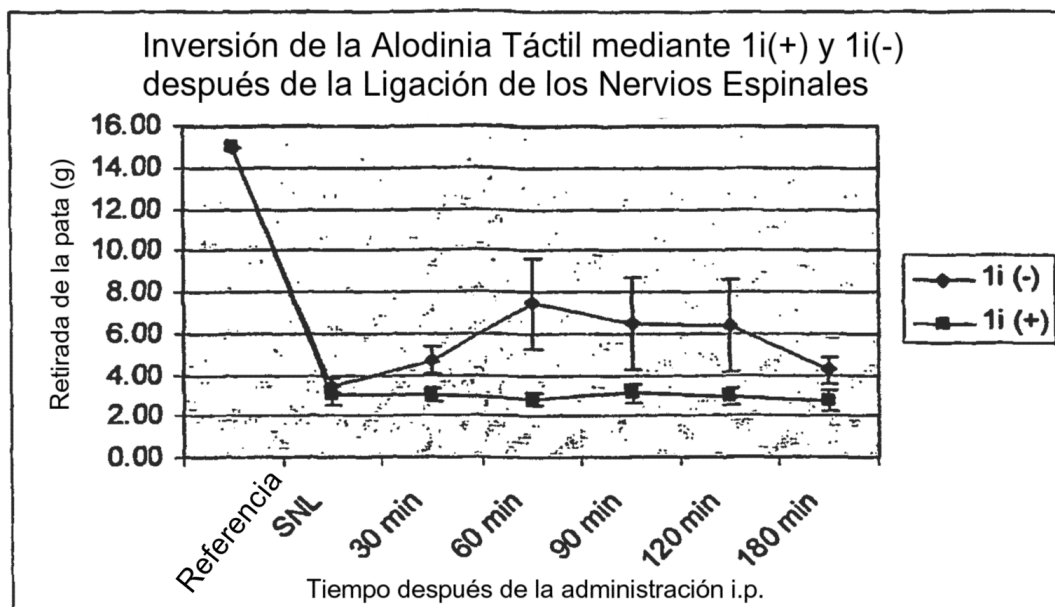


FIGURA 19



el compuesto 1i (-) es el compuesto 32 (-); el compuesto 1i (+) es el compuesto 32 (+)

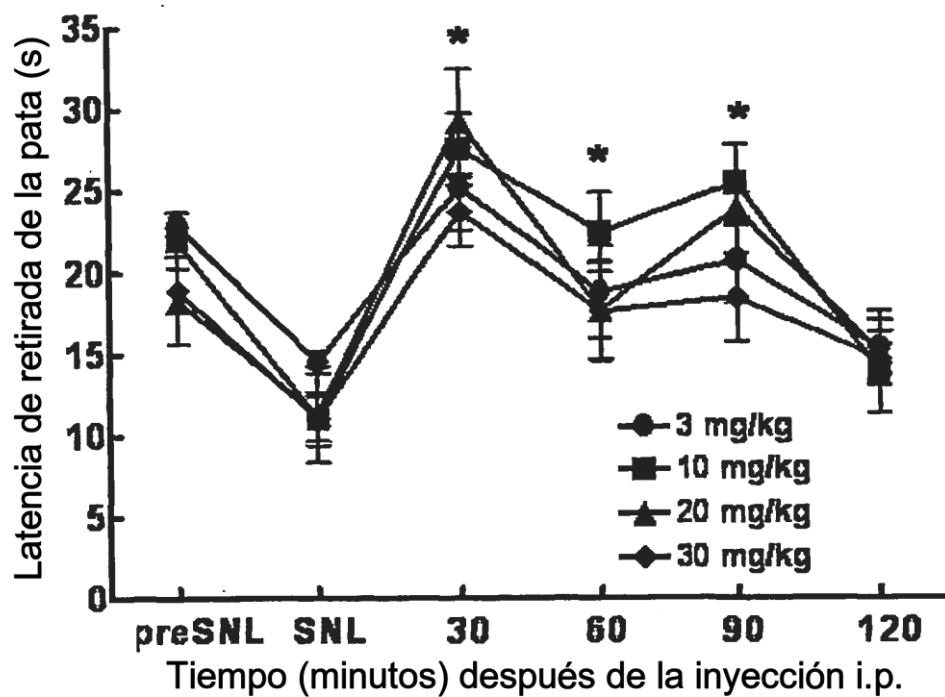
FIGURA 20



el compuesto 1i(-) es el compuesto 32(-); el compuesto 1i(+) es el compuesto 32(+)

FIGURA 21

El Compuesto Id Invierte la Hiperalgnesia Térmica en
Ratas con SLN de L₅/L₆



(el compuesto Id es el compuesto 12)

FIGURA 22

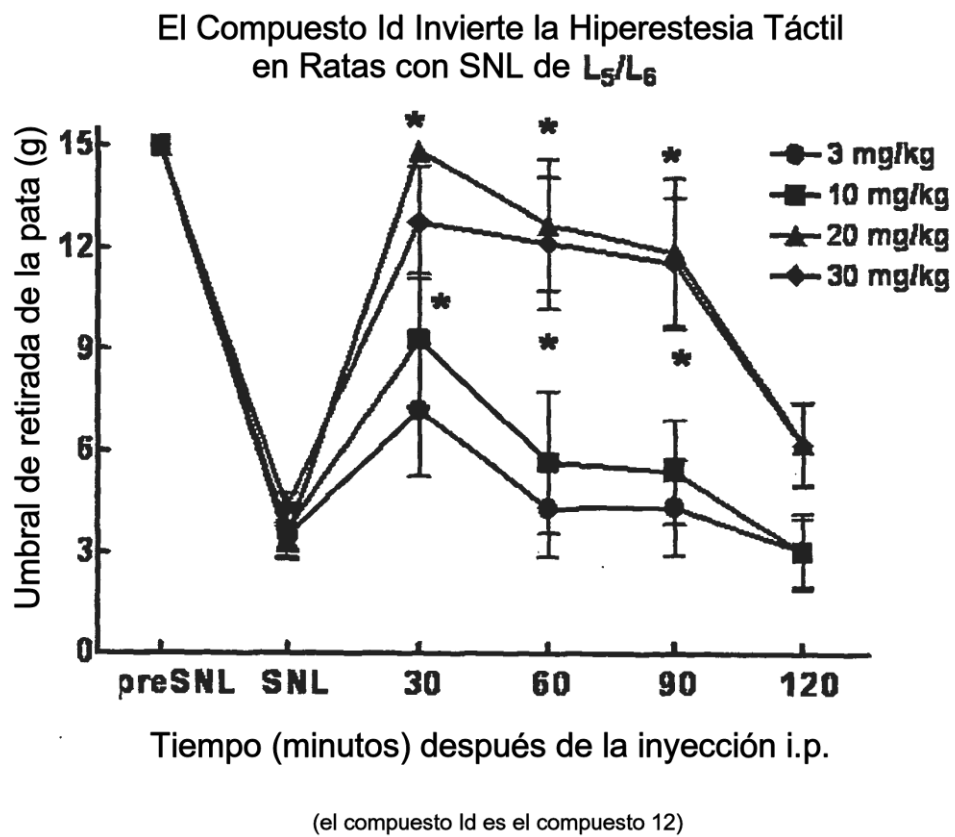


FIGURA 23

